مقدماتی در خصوص شناخت

بیوتروریسم

بسم الله الرحمن الرحيم

مقدمه

بیوتروریسم، به هر گونه اقدام وحشت زا و آسیب رسان گفته میشود که با استفاده از آزادسازی یا انتشار عمدی عوامل بیولوژیک شدیداً بیماریزا، شامل انواعی ازمیکروارگانیسمها و یا سموم بیولوژیک انجام پذیرد

به کارگیری این عوامل بیولوژیک مخرّب ممکن است در قالب جنگ افزارهای نظامی همچون: بمب، موشک و غیره انجام شود. به هر نوع وسیله ای از این قبیل که به منظور انتشارعمدی ارگانیسمهای مولّد بیماری یا فرآورده های بیولوژیک با هدف آسیب و کشتار به کار برده میشود، جنگ افزاربیولوژیک گفته میشود و معمولاً به عنوان بخشی ازسلاحهای کشتار جمعی شناخته می شود. با تهدیدات فزآینده تروریسم، لازم است که خطر مواجه با انواع میکروارگانیسمها به عنوان یک ابزار قدرتمند تهاجم و تهدید، جدی گرفته شود.

به ویژه در شرایطی که تصرّف گستره ای از قلمروهای جغرافیایی ممکن است بعضی گروههای تروریستی را از نظرتوان عملیاتی به شبه دولتها مبدل سازد، شبح کاربرد تسلیحات بیولوژیک علیه دشمنانشان بیش از پیش خودنمایی می کند. شاید زمان آن رسیده باشد که خطر جنگ افزارهای بیولوژیک به عنوان یک اولویت مهم، ارزیابی شود و توسعه تاریخی و استفاده از عوامل بیولوژیکی مربوط بدان، بهتر دانسته شود. شواهد زیادی نشان میدهد که جنگ افزارهای بیولوژیک در مجموع پتانسیل بیشتر و قابلیتهای آسیب رسانی غیر قابل کنترل تری را نسبت به جنگ افزارهای کلاسیک و شیمیایی دارند. در طی قرن گذشته، پیشرفتهای انجام شده در فناوریهای زیستی و بیوشیمی، تولید و توسعه چنین جنگ افزارهایی را آسان نموده است. مهندسی ژنتیک احتمالاً بیشترین نقش را از این نظر داشته است

تولید و در دسترس قرارگیری عوامل بیولوژیکی و توسعه دانش و فناوری جنگ افزارهای بیولوژیک میتواند به گسترش بیشتر این نوع تسلیحات و افزایش تمایلات در بین کشورها و یا وسوسه گروههای تروریستی برای در اختیارداشتن آنها منجر گردد.

طبقه بندی عوامل میکروبی از نظر میزان خطر کاربرد در تسلیحات بیولوژیک

مرکز کنترل و پیشگیری از بیماریها در آمریکا (CDC) عوامل میکروبی مورد استفاده در سلاحهای بیولوژیک را بر حسب میزان خطر حاصل از کاربرد آنها، در سه طبقه A،B و C قرار داده است .

عوامل گروه A

حتی در دُز پایین، به شدت سمی و ازطریق آئروسل به سرعت در بین افراد اجتماع قابل انتشار و سرایت هستند؛ واکسن مؤثّری علیه آنها در اختیار نیست و در صورت به کارگیری، توانایی کشتار و آسیب زایی فراوانی دارند.

این عوامل از پایداری محیطی مناسب برخوردارند و سابقه ای از به کارگیری آنها در جنگ افزارهای بیولوژیک وجود دارد. به همین دلیل هر گونه شایعه انتشار آنها میتواند آشکارا زمینه ساز دلهره و هراس در تیمهای بهداشتی و نیز عامه مردم شود. سیستمهای بهداشتی می بایست برای مواجه احتمالی با عوامل بیولوژیک این گروه، یک برنامه راهبردی مناسب داشته و از آمادگی لازم برخوردار باشند.

عوامل گروه B

گروه وسیعی از میکروارگانیسمهای بیماریزا و نیز توکسینهای بیولوژیک را شامل میشوند که انتشار نسبتا آسانی دارند، اما از قدرت کشتار و آسیب زایی کمتری برخوردارند. تشخیص این

ارگانیسمها و توکسینها نیازمند به کارگیری انواعی از روشهای نوین تشخیصی است که مرکز کنترل و پیشگیری از بیماریها در آمریکا پیشنهاد میکند.

عوامل گروه C

شامل میکروارگانیسمهای نوظهور و شدیداً بیماریزایی هستند که به خاطر در دسترس بودن و قدرت تکثیر و انتشار آسان، میتوانند با فناوریهای زیستی طوری تغییر یابند که به عنوان ارگانیسمهای مرگبار در جنگ افزارهای بیولوژیک قابل استفاده گردند. این عوامل از این نظر مورد توجه هستند که به علت نبود دانش کافی از راههای انتشار، مکانیسمهای عفونت زایی و کنترل آنها، برای مواجه احتمالی با عوامل این گروه، باید پژوهشها در حوزه های تشخیص، درمان و پیشگیری از عفونتهای حاصله توسعه یابد.

جدول ۱ -میکروارگانیسمهای قابل کاربرد در بیوتروریسم و تسلیحات بیولوژیک بر حسب طبقه بندی مرکز کنترل و پیشگیری از بیماریها

طبقه ارگانیسم	**نام ارگانیسم یا توکسین**	**بیماری حاصله**
A	باسیلوس آنتراسیس	سیاه زخم
	توکسین کلاستریدیوم بوتولینوم	بوتولیسم
	یرسینیا پستیس	طاعون
	واریولا ماژور	آبله
	فرانسیسلا تولارنسیس	تولارمی
	فلاوی ویروسها (ویروس ابولا و ویروس ماربورگ)، آرنا ویروسها (ویروس لاسا و ویروس ماچوپو)	تبهای هموراژیک ویروسی

B	گونه های بروسلا	بروسلوز
	اپسیلون توکسین کلاستریدیوم پرفرنژنس	آسیبهای عروقی – عصبی
	گونه های سالمونلا، شیگلا، اشریشیا کولی سویه ی O157:H7	مسمومیتهای منتقله از راه غذا
	بورخولدریا مالئی	مشمشه
	بورخولدریا پسودومالئی	میلوئیدوز
	کلامیدیا پسیتاسی	پسیتاکوزیس
	کوکسیلا بورنتی	تب کیو
	توکسین ریسین از دانه کرچک (Ricin Communis)	آگلوتنیاسیون گلبولهای قرمز و رسوب پروتئینهای سرم
	انتروتوکسین B استافیلوکوکوس اورئوس	مسمومیت، سندرم شوک سمی
	ریکتزیا پرووازکی	تیفوس
	ویروسهای آنسفالیت شرقی، غربی و ونزوئلایی	آنسفالیتهای ویروسی
	ویبریو کلرا، کریپتوسپوریدیوم پاروم	مسمومیتهای منتقله از راه آب
C	نیپا ویروس	آنسفالیت، عفونت حاد تنفسی
	هانتا ویروس	عفونت تنفسی شدید
	ویروس آنفلوانزا (سویه H1N1)	آنفلوآنزا
	HIV ویروس	ایدز
	ویروس سارس	عفونت تنفسی شدید

انتخاب نوع عامل میکروبی برای به کارگیری در یک سلاح میکروبی، بستگی به ظرفیتهای اقتصادی، فنّی و مالی دولت و یا سازمان تروریستی عامل دارد. ویروسهای آبله، ابولا و ماربورگ ممکن است به این دلیل انتخاب شوند که شهرتی در ایجاد بیماریهای ترسناکتر دارند.

توکسینهای بیولوژیک

از میان انبوه توکسینهای میکروبی و بیولوژیک، تنها تعداد معدودی از آنها قابلیت به کارگیری به عنوان سلاح بیولو ژیک را دارند. این گروه عمدتاً شامل توکسینهای: بوتولین، کلرا، ریسین، آبرین، مایکوتوکسینها، آفلاتوکسینها و بعضی از انتروتوکسینهای مولّد گاستروآنتریت هستند

فاکتورهایی که انتخاب یک توکسین بیولوژیک را به عنوان یک سلاح بیولوژیک مشکل میسازند، به طور عمده شامل: عدم امکان تولید انبوه، نیمه عمر محیطی کوتاه، دامنه محدود اختصاصیت میزبان- هدف و در نهایت نیاز به فورمولاسیون پیچیده برای اتصال مؤثّر به هدف میباشد

جنگ افزارهای بیولوژیک اولیه

اثرات بالقوه بیماریهای مسری بر روی مردم و نیروهای نظامی، از ۶۰۰ سال قبل از میلاد شناخته شده بود. سولون Solon -حاکم آتن در دوران باستان- گیاه مسهل خربق سفید را در طی محاصره شهر کریسا Krisa استفاده کرد. استفاده گسترده از کثافات، اجساد و لاشه حیوانات نیز اثرات ویرانگری بر نیروهای نظامی داشت . برای مثال در معرض قراردادن سپاه دشمن با چاهها و دیگر منابع آب آلوده، یک راهبرد جنگی شایع بود همچنین به کارگیری مخفیانه از توکسینهای گیاهی برای حذف دشمنان نیز روشی مرسوم بود. در کتاب ذخیره خوارزمشاهی (اولین دائره المعارف پزشکی به زبان فارسی)، تألیف سیداسماعیل جرجانی در قرن ششم هجری شمسی، چنین آمده است: «بعضی از ملوک، کنیزکان را به زهر، بپرورند چنانکه خوردن آن ایشان را عادت شود و زیان ندارد. این از بهر آن کنند تا آن کنیزک را به تحفه یا به حیله دیگر به خصمی که ایشان را

بود برسانند تا به مباشرت آن کنیزک، هلاک شوند» در طی قرون وسطی، استفاده از قربانیان بیماریهای عفونی به عنوان سلاح، کاربرد فراوان یافت. یک نمونه کاربرد آن در جریان محاصره شهر کافا Kafa (شهری که در اوکراین امروزی واقع است و هم اکنون فدُزیا Feodosiya خوانده میشود)، در سال ۱۳۴۶ میلادی رخ داد. مهاجمان تاتار در پشت دروازه های بسته شهر، گرفتار اپیدمی طاعون شدند. با این وجود، آنان با پرتاب اجساد در حال فساد خود به داخل شهر و گسترش اپیدمی طاعون به درون شهر، این بدشانسی خود را به فرصتی برای پیروزی مبدل ساختند. زیرا شیوع طاعون در داخل شهر توسعه یافت و سربازان ایتالیایی درون آن را وادار به عقب نشینی کرد. پاندمی طاعون که «مرگ سیاه» نیز خوانده میشود، طی قرن چهاردهم در سرتاسر اروپا خاور نزدیک و آمریکای شمالی به شکل گسترده ای کشتار کرد؛ به طوریکه بیشتر از ۲۵ میلیون نفر را در آن قرن و اوایل قرن پانزدهم در اروپا کشت. باور بر این است که این پاندمی احتمالاً ویرانگرترین فاجعه بهداشت عمومی در تاریخ مکتوب بشر بوده است. حادثه کافا در سال ۱۳۴۹ توسط یک مورخ ایتالیایی به نام گابریل دموسیس Gabrie de Mussisگزارش شد

او معتقد بود که ایتالیاییهای در حال فرار از کافا طاعون را به بنادری در سواحل مدیترانه منتقل کردند در حقیقت کشتیهای حامل پناهندگان (و احتمالاً موشهای) مبتلا به طاعون به بنادر مدیترانه ای میرسیدند و احتمالاً این سهمی جدی در پاندمی طاعون داشته است. در عین حال، با در نظر گرفتن اکولوژی و اپیدمیولوژی پیچیده طاعون، شایداین فرضیه که یک حمله بیولوژیکی ساده به شهر کافا، توانسته است پاندمی طاعون در قرن چهاردهم در اروپا را رقم بزند، کمی بعید به نظر میرسد

جنگ افزارهای بیولوژیک در دوران کشف امریکا

آبله به عنوان یک اسلحه بیولوژیک مؤثّر، در همان آغاز کشف قاره جدید به کار گرفته شد. Pizarro Francisco (کشور گشای اسپانیایی تبار) در قرن شانزدهم، بومیان آمریکای جنوبی

را با لباسهای آلوده به ترشحات زخمهای آبله، به این بیماری مبتلا ساخت. به علاوه در طی جنگ فرانسویان و بومیان آمریکا (۱۷۵۴-۱۷۶۷) Amherst Jeffry Sir- فرمانده نیروهای بریتانیایی در آمریکای شمالی- استفاده عمدی از آبله را برای کاهش جمعیت سرخپوستان بومی مخالف حضور بریتانیاییها پیشنهاد کرد.در سال ۱۷۶۳ ،یکی از افسران زیردست Amherst ،تعداد فراوانی از پتوهای آلوده به ترشحات آبله را از درمانگاه بیماران آبله ای جمع کرد و حسب گزارش خود او به طور عمدی و هدفمند در اختیار بومیان سرخپوست قرار داد. حاصل این کار، شیوع گسترده آبله در میان قبایل بومی ساکن در دره ی رودخانه اوهایو بود. در این واقعه نیز احتمالاً وجود تماسهای دیگری بین جمعیت مهاجر اروپایی و بومیان آمریکا، در وقوع چنین اپیدمی که بروز آن برای بالغ بر ۲۰۰ سال ادامه یافت، سهیم بوده است. به ویژه آنکه انتقال آبله از طریق البسه و پتو در مقایسه با انتقال از طریق قطرات معلّق تنفسی، روشی ناکارآمد محسوب میشود.

تلاشهای تاریخی در استفاده از بیماری به عنوان جنگ افزار بیولوژیکی، نشان میدهد که تمایز بین رخداد طبیعی اپیدمی یک یماری عفونی و وقوع آن در نتیجه یک حمله بیولوژیکی عمدی، بسیار مشکل است. مشکلی که همچنان تا عصر حاضر ادامه یافته است.

تسلیحات بیولوژیکی پس از توسعه علم میکروب شناسی

به کارگیری تسلیحات بیولوژیک در طی نیمه دوم قرن نوزدهم، خیلی دقیقتر و علمی تر شد. زیرا انتشار «اصول کخ» برای تعیین رابطه یک میکروارگانیسم با یک بیماری مشخص و نیز توسعه فنون آزمایشگاهی میکروبیولوژی به عنوان یک علم جدید، امکان جداسازی و تکثیر بسیاری از ارگانیسمهای بیماریزا و نیز توکسینهای بیولوژیک را در حجم بالا میسر ساخت

۱ .جنگ جهانی اول

دلایل عمده ای وجود دارد که وجود یک برنامه تسلیحات بیولوژیکی مخفی در آلمان طی جنگ جهانی اول را تأیید میکند. در جریان این جنگ، گزارشهای متواتر از تلاش آلمانها برای انتقال اسبها و گاوهای تلقیح شده با باکتریهای بیماریزا، همچون باسیلوس آنتراسیس (سیاه زخم) و بورخولدریا مالئی (مشمشه) به ایالات متحده و دیگر کشورها وجود داشت. همین نوع عوامل باکتریایی استفاده شدند تا گوسفندان رومانیایی را قبل از صادرات به روسیه آلوده کنند. نقل قولهای دیگری نیز از تلاش آلمان برای گسترش وبا در ایتالیا و طاعون در سنت پترزبورگ روسیه و بمباران بیولوژیک اهدافی در بریتانیا وجود داشت ؛ اما دولت آلمان همه این ادعاها را انکار کرد.

در سال ۱۹۲۴ ،یک کمیته بین المللی نظر آلمان را تأیید کرد؛ زیرا هیچ شاهد قطعی نیافت که نشان دهد تسلیحات باکتریولوژیک در جنگ به کار گرفته شده است. با این وجود، مدارک مستدلی در استفاده از تسلیحات شیمیایی نشان داده شد. نگرانی از تسلیحات شیمیایی در طی جنگ جهانی اول، تلاشهای دیپلماتیک بین المللی را به سمت محدودسازی تکثیر و استفاده از سلاحهای کشتار جمعی از قبیل تسلیحات بیولوژیکی و شیمیایی معطوف گرداند. در سال ۱۹۲۵ ،پروتکلی برای منع استفاده ازخفه کننده ها، مواد سمی و یا دیگر گازها و روشهای باکتریولوژیک تسلیحاتی در جنگ به امضا رسید که امروزه عموماً از آن با عنوان «پروتکل ۱۹۲۵ ژنو» یاد میشود. از آنجا که در آن زمان، ویروسها از باکتریها افتراق داده نمیشدند، در این پروتکل ویروسها به طور خاص مورد اشاره قرار نگرفته اند. در نهایت، این موافقتنامه به امضای مجموع ۱۰۸ دولت در سازمان ملل رسید. با این وجود، پروتکل ژنو به بازبینی از مراکز مشکوک و بررسی میزان انطباق آنها اشاره ای نمیکند. همین ویژگی، پروتکل مذکور را به سندی غیر عملیاتی و کم اهمیت مبدل ساخت و باعث شد که چندین کشور که خود از امضاکنندگان پروتکل بودند، در مدت کوتاهی پس از تصویب آن، توسعه تسلیحات بیولوژیکی خود را آغاز کنند. این کشورها

شامل: بلژیک، کانادا، فرانسه، بریتانیا، ایتالیا، هلند، لهستان، ژاپن و شوروی سابق بودند. ایالات متحده امریکا نیز اساساً پروتکل ژنو را امضا نکرد

۲ .جنگ جهانی دوم

در طی جنگ جهانی دوم، بعضی کشورها شروع به انجام برنامه های نسبتاً بلندپروازانه تحقیقاتی در زمینه تسلیحات بیولوژیکی کردند. انواعی از اتهامات متقابل، وقایع سالهای جنگ جهانی دوم و پس از آن را غبار آلود کرد. ژاپن انجام تحقیقات بر روی تسلیحات بیولوژیک را از حدود سالهای ۱۹۳۲ آغاز و تا پایان جنگ دوم جهانی دنبال کرد. در برنامه پژوهش و توسعه تسلیحات بیولوژیک ژاپن، چندین واحد نظامی حضور داشتند. هسته مرکزی برنامه تسلیحات بیولوژیکی ژاپن با عنوان «واحد ۷۳۱ »شناخته میشد و در Manchuria قرار داشت. در این برنامه بیش از ۳۰۰۰ محقق در یک مجموعه از تأسیسات گسترده مشغول به کار بودند. میکروارگانیسمهای مورد توجه در برنامه ژاپنیها شامل: باسیلوس آنتراسیس، کلاستریدیوم پرفرنژنس، نایسریا مننژیتیدیس، ویبریو کلرا، گونههای شیگلا و یرسینیا پستیس بود . باور بر این است که بیشتر از ده هزار زندانی در نتیجه ایجاد عفونتهای آزمایشی بر روی آنها در طی برنامه ژاپن و در بین سالهای ۱۹۳۲ تا ۱۹۴۵ مردند. حداقل سه هزار نفر از این قربانیها، زندانیان جنگی شامل: سربازان کره ای، چینی، مغول، روسی، آمریکایی، بریتانیایی و استرالیایی بودند و بسیاری از این سربازان در اثر تلقیح آزمایشی عوامل میکروبی مولد سیاه زخم، گانگرن گازی، عفونت مننگوکوکی، وبا، اسهال خونی و یا طاعون مردند.

بعلاوه، آزمایشات فراوانی با ترودوتوکسین (یک توکسین قارچی شدیداً سمی) انجام شد. ارتش ژاپن همچنین با فراهم ساختن امکان رشد ککها بر روی موشهای مبتلا به طاعون در شرایط آزمایشگاهی، طاعون را به عنوان یک سلاح بیولوژیک توسعه داد. سپس در چندین موقعیت جنگی، ککها بر فراز شهرهای چین از هواپیماها رها شدند تا اپیدمیهای طاعون را در این کشور

سبب شوند. با این وجود، پرسنل نظامی ژاپن به میزان کافی برای مواجهه با خطرات سلاحهای بیولوژیک آموزش دیده و مجهز نبودند. به طوری که بنا بر گزارشها، وقوع یک حمله بیولوژیک در شهر چانگته چین در ۱۹۴۱ منجر به بروز ده هزار مصدوم گردید که در نتیجه استفاده غیر دقیق از این تسلیحات بیولوژیک بود. طی حادثه مذکور، ۱۷۰۰ سرباز ژاپنی مردند و همین باعث شد که ژاپن در ۱۹۴۲ به آزمایشهای میدانی در این زمینه پایان دهد. در دسامبر ۱۹۴۹ ،یک دادگاه نظامی شوروی، ۱۲ زندانی جنگی ژاپن را به جرم مهیاسازی و استفاده از تسلیحات بیولوژیکی محاکمه کرد. در طی این محاکمه، یک فرمانده ارشد سابق در واحد ۷۳۱ ژاپن، شهادت داد که به طور سالانه حداقل ۶۰۰ زندانی در واحد ۷۳۱ کشته میشدند. البته در سالهای بعد، مقامات ژاپن از آزمایشهای تسلیحات بیولوژیک خود با عنوان «تأسف بارترین اقدامات از دیدگاه انسانی» یاد و عملاً به پلیدی آن اذعان کردند. در آلمان، برنامه پژوهشهای تسلیحات بیولوژیک در مقایسه با دیگر کشورهای اصلی درگیر در جنگ، بسیار ابتدایی تر بود. گفته شده است که هیتلر با توجه به مشاهدات خود از اثرات ویرانگر عوامل شیمیایی به کار رفته در جنگ جهانی اول، دستوراتی در خصوص منع توسعه سلاحهای شیمیایی و بیولوژیک صادر کرده بود. با این وجود، با حمایت افسران بلندپایه نازی، دانشمندان آلمانی شروع به تحقیق در زمینه تسلیحات بیولوژیکی نمودند. محققان پزشکی آلمان، زندانیان خود را با میکروارگانیسمهای مولّد بیماری همچون: ریکتزیا پرووازکی، ویروس هپاتیت A و مالاریا آلوده میکردند. علیرغم این تلاشها، برنامه تسلیحات بیولوژیک مخرّب آلمان هیچگاه عملیاتی نشد . از طرف دیگر، مقامات آلمان، متّفقین را به استفاده از سلاحهای بیولوژیک متهم میساختند. برای مثال گوبلز، وزیر تبلیغات هیتلر، بریتانیا را به تلاش برای ورود تب زرد به هند از طریق واردکردن حشرات آلوده از آفریقای غربی متهم ساخت . حقیقت آن است که بریتانیاییها در همان زمان، مشغول انجام یکسری آزمایشات تولید سلاح بیولوژیک با یکی از مهمترین ارگانیسمهای قابل کاربرد در تسلیحات بیولوژیک به نام باسیلوس آنتراسیس بودند. آزمایشهای مربوط به تولید بمب با اسپور این باکتری در جزیره

گرینارد، در نزدیکی سواحل اسکاتلند انجام شد . به خاطر ماندگاری اسپورهای زنده این باکتری، آزمایشات مذکور منجر به آلودگی شدید این جزیره و درنهایت قرنطینه سازی جزیره برای چندین دهه گردید. اما در نهایت جزیره گرینارد در سال ۱۹۸۶ با استفاده از هزاران تن فرمالدئید و آب دریا گندزدایی شد.

در ایالات متحده آمریکا یک برنامه پژوهش و توسعه تسلیحات بیولوژیکی تحت مدیریت یک سازمان غیرنظامی کمپ در ۱۹۴۲ سال در(the War Reserve Service) دتریک مریلند شروع شد (این مکان امروزه با نام فورتدتریک شناخته میشود و انستیتوی تحقیقات پزشکی ارتش امریکا در زمینه بیماریهای عفونی میباشد). در کمپ دتریک، اولین ارگانیسمهای مورد توجه باسیلوسآنتراسیس و بروسلا سویس بودند. اگرچه حدود ۵۰۰۰ بمب محتوی اسپورهای باسیلوس آنتراسیس در کمپ دتریک تولید شدند،

اما فضای تولید به حد مطلوبی از ابزارهای ایمنی مهندسی برخوردار نبود و همین مانع تولید گسترده سلاحهای بیولوژیک در طی جنگ جهانی دوم در آمریکا گردید. تسلیحات بیولوژیک در دوران جنگ سرد در سالهای پس از جنگ جهانی دوم، روزنامه ها در بسیاری از کشورها با مقالاتی پر شدند که به شیوع بیماریهای همه گیر و نقش عوامل بیگانه مسلّح به سلاح بیولوژیک در اشاعه این بیماریها اشاره داشتند . در طی جنگ کره، اتحاد جماهیر شوروی سابق، چین و کره شمالی نیز ایالات متحده آمریکا را متهم به استفاده ازجنگ افزارهای بیولوژیک بر ضد کره شمالی نمودند. در سالهای بعد، ایالات متحده آمریکا پذیرفت که این کشور توانایی تولید چنین تسلیحاتی را دارد؛ اما در اختیارداشتن آن را انکار کرد. با این وجود، ایالات متحده امریکا به دلیل عدم تصویب پروتکل ۱۹۲۵ ژنو، آشکارا در موضع ضعف قرار گرفت. عدم تصویب پروتکل ۱۹۲۵ ژنو، اولاً به دلیل اطلاع عموم از برنامه دولت آمریکا برای توسعه جنگ افزارهای بیولوژیک و در ثانی به خاطر وجود همکاریهای مشکوک با دانشمندان سابق واحد ۷۳۱ ژاپن بود. در حقیقت، در جریان جنگ کره (۱۹۵۰-۱۹۵۳)بود که برنامه آمریکا برای تولید جنگ افزارهای

بیولوژیکی با ایجاد تأسیسات جدید در آرکانزاس توسعه یافت. همچنین در سال ۱۹۵۳ ،این کشور یک برنامه دفاعی نیز با موضوع «توسعه اقدامات متقابل» شامل: تولید واکسنها، آنتی سرمها و عوامل درمانی به منظور محافظت سربازان از حملات بیولوژیکی احتمالی آغاز کرد. تا اواخر دهه شصت میلادی، ارتش آمریکا یک زرادخانه بیولوژیکی را توسعه داده بود که شامل انواع بیشماری از میکروارگانیسمهای بیماریزای خطرناک، توکسینها و همچنین پاتوژنهای قارچی میشد. این پاتوژنهای قارچی میتوانستند محصولات زراعی را هدف قرار دهند و نقص در تولید غلات و در نهایت، قحطی را سبب گردند .در فورت دتریک، مهمات بیولوژیک در درون محفظه های فلزی توخالی که به شکل کروی و به حجم یک میلیون لیتر ساخته شده بود، به شکل آئروسل منفجر میشد و افراد داوطلب، در داخل هر محفظه با هر یک از میکروارگانیسمهای فرانسیسلا تولارنسیس و کوکسیلا بورنتی مجاور میشدند . مطالعات بدین منظور انجام میشد تا میزان آسیب پذیری انسان به هر پاتوژن تعیین گردد.آزمایشات دیگری نیز انجام شد تا کارایی واکسنها و امکانات موجود برای پیشگیری و درمان ارزیابی شود

در بین سالهای ۱۹۵۱ تا ۱۹۵۴ ،چندین مطالعه انجام شد تا آسیب پذیری شهرهای ایالات متحده را نشان دهد. به طور مخفیانه چندین شهر ساحلی از جمله: نیویورک، سانفرانسیسکو و چند شهر دیگر، به عنوان محل انجام آزمایشات انتخاب شدند تا روشهای آئروسل سازی و پراکنده سازی مورد بررسی قرار بگیرند. در طی این آزمایشهای پنهان، ترکیبات شبیه به آئروسلهای میکروبی در شهرهای نیویورک، سانفرانسیسکو و دیگر شهرها آزاد شدند. آسپرژیلوس فومیگاتوس، باسیلوس سوبتیلیس و سراشیا مارسنس برای انجام این آزمایشها انتخاب شدند. این ارگانیسمها در طول مناطق جغرافیایی گسترده ای رها شدند تا اثرات تشعشعات خورشیدی و شرایط جوی بر روی بقای این ارگانیسمها مطالعه گردد. نگرانیها در مورد خطرات بهداشت عمومی این اقدام، بعد از شیوع عفونتهای ادراری توسط سراشیا مارسنس به شکل عفونت بیمارستانی در بیمارستان دانشگاهی استفورد و نیز در شهر سانفرانسیسکو افزایش یافت . علاوه بر این کوششها در ایالات

متحده امریکا، کشورهای بسیار دیگری شامل: کانادا، بریتانیا، فرانسه وجماهیر شوروی، تحقیقات مرتبط با سلاحهای بیولوژیک خود را ادامه دادند. در بریتانیا، دپارتمان تحقیقات میکروبیولوژی برای کاربردهای تسلیحاتی در سال ۱۹۴۷ شکل گرفت. بریتانیاییها چندین آزمایش با عوامل تسلیحات بیولوژیک در باهاما، جزایر لوئیس و در آبهای اسکاتلند انجام دادند تا این تسلیحات را بهینه سازی کنند. با این وجود در سال ۱۹۵۷ ،دولت بریتانیا تصمیم گرفت که تحقیقات در زمینه تسلیحات بیولوژیک مخرّب را ممنوع و ذخایر تسلیحات بیولوژیکی خود را منهدم سازد. در همان زمان، در گوشه دیگری از دنیا تلاشهای جدیدی برای توسعه بیشتر تحقیقات بیولوژیک مخرّب در حال انجام بود. اتحاد جماهیر شوروی سابق، تلاشهایش را هم در زمینه پژوهش و هم توسعه سلاحهای بیولوژیک مخرّب افزایش داد؛ هر چند که چنین توسعه ای را آشکارا انکار میکرد. در طول دوران جنگ سرد، بعضی کشورها اتهامات فراوانی در این زمینه علیه یکدیگر میزدند . مطبوعات اروپای شرقی بیان کردند که بریتانیا در شورش عمان در سال ۱۹۷۵ از تسلیحات بیولوژیک استفاده کرده است. در جولای سال ۱۹۶۴ ،روزنامه پراودا- ارگان حزب کمونیست شوروی- ادعا کرد که نظامیان آمریکا در کلمبیا و نیز سربازان کلمبیایی، از عوامل بیولوژیک بر ضد دهقانان کلمبیایی و بولیویایی استفاده کرده اند. چینیها نیز ایالات متحده را متهم کردند که یک اپیدمی وبا را در سال ۱۹۶۱ در هنگ کنگ شایع کرده است. در سال ۱۹۶۹ نیز مصر، امریکا را به ایجاد اپیدمی وبا در عراق متهم ساخت.

کنوانسیون منع تسلیحات بیولوژیک ۱۹۷۲

در طی اواخر دهه ۱۹۶۰ اطلاعات بیشتری از برنامه ای تسلیحات بیولوژیک بعضی کشورها آشکار شد و به وضوح مشخص گردید که پروتکل ژنو ۱۹۲۵ ،در کنترل تکثیرسلاحهای بیولوژیکی، ناکارآمد است. نگرانیهای بین المللی نیز در خصوص ماهیت غیر متمایزشونده، غیر قابل پیش بینی،خطرات اپیدمیولوژیک و نیز فقدان ابزارهای کنترل اپیدمیولوژیک برای تسلیحات بیولوژیک، به شدت افزایش یافته بود. یک هماهنگی جدید بین المللی در زمینه منع تولید و

توسعه تسلیحات بیولوژیک مورد نیاز بود. درجولای ۱۹۶۹ ،بریتانیا یک بسته پیشنهادی، مشتمل برطرحی کلی از نیاز به منع توسعه، تولید و ذخیره سازی سلاحهای بیولوژیک به کمیته خلع سلاح سازمان ملل ارائه کرد . این بسته پیشنهادی، سازوکارهایی برای کنترل و بازرسی و همچنین دستورالعملهایی برای پیگیری موارد نقض پیمان پیش بینی میکرد.

جدول ۲ – پیش بینی سازمان بهداشت جهانی از صدمات حاصله در نتیجه بعضی حملات بیولوژیک فرضی*

عامل میکروبی	فاصله دریافت با وزش باد (کیلومتر)	تعداد موارد کشتار	تعداد موارد مصدومیت
تب دره ریفت	۱	۴۰۰	۳۵۰۰۰
آنسفالیتهای منتقله از راه کنه	۱	۹۵۰۰	۳۵۰۰۰
تیفوس	۵	۱۹۰۰۰	۸۵۰۰۰
بروسلوز	۱۰	۵۰۰	۱۲۵۰۰۰
تب کیو	>۲۰	۱۵۰	۱۲۵۰۰۰
تولارمی	>۲۰	۳۰۰۰۰	۱۲۵۰۰۰
آنتراکس	>۲۰	۹۵۰۰۰	۱۲۵۰۰۰

*رهاسازی ۵۰کیلوگرم از عامل میکروبی (به شکل آئروسل) توسط هواپیما در طول یک خط ۲ کیلومتری در مسیر باد به سمت یک مرکزجمعیتی ۵۰۰۰۰۰ نفری

مدت کوتاهی پس از ارائه بسته پیشنهادی بریتانیا، کشورهای عضو پیمان ورشو، تحت رهبری اتحاد جماهیر شوروی سابق در سپتامبر همان سال، بسته پیشنهادی مشابهی را به سازمان ملل ارائه

کردند. با این وجود، بسته پیشنهادی آنان فاقد مقررات و دستورالعملهای لازم برای بازرسی بود. دو ماه بعد، در نوامبر ۱۹۶۹ ،سازمان بهداشت جهانی (WHO)گزارشی را در خصوص نتایج احتمالی استفاده از عوامل تسلیحات بیولوژیک منتشر ساخت

در نهایت، در سال ۱۹۷۲ کنوانسیون منع توسعه، تولید و ذخیره سازی تسلیحات باکتریولوژیک و تسلیحات توکسینی وتخریب این تسلیحات شکل گرفت. این پیمان هر گونه توسعه، تولید و ذخیره سازی پاتوژنها یا توکسینها در مقادیری که هیچ توجیهی برای پیشگیری، محافظت یا دیگر اهداف صلح آمیز ندارد را منع میکند. همچنین مطابق با این کنوانسیون، توسعه سازوکارهای انتقال و تحویل فناوری تسلیحات بیولوژیک به دیگر کشورها و یا آموزش کادر فنی آنان در این زمینه ممنوع است. قدم بعدی مورد نیاز در تحقق این پیمان آن بود که کشورهای امضاکننده پیمان، ذخایر، سیستمهای ارائه و ابزارهای تولید تسلیحات بیولوژیک خود را در عرض ۹ ماه از تاریخ امضای پیمان تخریب کنند. این موافقتنامه در اختیار ۱۰۳ کشور امضاکننده آن قرار گرفت و سپس در آوریل ۱۹۷۲ به تصویب رسید. کنوانسیون مذکور از مارس ۱۹۷۵ به اجرا در آمد. آن گروه از کشورهای امضاکننده پیمان که هنوز آن را تصویب نکرده اند، موظف اند تا زمانی که تصمیم خود را مبنی بر عدم تصویب این پیمان به اطلاع سازمان ملل نرسانده اند، از فعالیتهایی که باعث شکست اهداف کنوانسیون مذکور میشود بپرهیزند.

امضاکنندگان کنوانسیون لازم است که اطلاعات زیر را به طور سالانه به سازمان ملل ارائه کنند: محل تجهیزاتی که تحقیقات مربوط به دفاع بیولوژیکی در حال انجام است؛ کنفرانسهای علمی-تخصصی که در این زمینه برگزارمیگردد؛ هر گونه تبادل دانشمندان یا اطلاعات با دیگرکشورها در این زمینه و همچنین شیوع بیماریها . با این وجود، کنوانسیون منع تسلیحات بیولوژیک به همانند پروتکل ۱۹۲۵ ژنو، دستورالعملهای سفت و سختی برای بازرسی و کنترل خلع سلاح و نیز پیوستن کشورها به پروتکل ارائه نمیکند. بعلاوه، هیچ دستورالعمل مشخصی برای وادارساختن کشورها به اجرای دقیق کنوانسیون و اینکه چطور با موارد نقض کنوانسیون برخورد شود، وجود

ندارد . حق اعضای ثابت شورای امنیت برای وتوی بازرسیهای پیشنهادی، از دیگر مواردی است که کارایی این کنوانسیون را تضعیف میکند. بعلاوه، بعضی موارد مورد اختلاف و چالش برانگیز همچون تعریف «پژوهشهای دفاعی» و «مقادیر کمی پاتوژنهای مورد نیاز برای انجام پژوهشهای صلح آمیز» وجود دارد. در هر حال اتهامات نقض این کنوانسیون میبایست به شورای امنیت سازمان ملل گزارش گردد که به نوبه خود میتواند به شروع بازرسیها از کشورمورد اتهام و اصلاح فرآیندها منجر شود. ایالات متحده آمریکا در دوران ریاست جمهوری نیکسون، یک سیاست ملی و دائمی را به تصویب رساند که دیگر هرگز از تسلیحات بیولوژیک، مشتمل بر ارگانیسمها و توکسینها تحت هر شرایطی استفاده نکند. شورای امنیت ملی آمریکا در نوامبر ۱۹۶۹ برای میکروارگانیسمها و در فوریه ۱۹۷۰ برای توکسینها، توقف پژوهش و تولید سلاحهای بیولوژیک مخرّب و نیز تخریب زرادخانه تسلیحات بیولوژیک را اجباری ساخت. در عین حال، تلاشهای تحقیقاتی با هدف توسعه اقدامات متقابل شامل: ساخت واکسنها و آنتی سرم ها ادامه یافت. تمام زرادخانه تسلیحات بیولوژیک آمریکا بین سالهای ۱۹۷۱ تا ۱۹۷۳ تخریب گردید. به دنبال پایان یافتن برنامه مذکور، سازمان United States Army Medical Research Institute of Diseases Infectious) USAMRIID)پایه گذاری شد تا ارتش امریکا بتواند تحقیقات باز و غیر طبقه بندی شده در زمینه توسعه دفاع پزشکی را در مقابل هر نوع حمله بیولوژیک احتمالی ادامه دهد علیرغم توافقات انجام گرفته در سال ۱۹۷۲ ،بعدها چندین کشور امضاکننده کنوانسیون، در فعالیتهایی مشارکت جستند که مطابق مفاد این کنوانسیون غیر قانونی بود . این حوادث به روشنی عدم کارایی این کنوانسیون را در ریشه کن سازی و کنترل جنگ افزارهای بیولوژیک نشان میدهد. تعداد و هویت کشورهایی که هنوز در برنامه های تحقیقات تسلیحات بیولوژیک مخرّب درگیرند، به طور عمده در قالب اطلاعات طبقه بندی شده است. با این وجود، میتوان به طور دقیق نشان داد که تعداد این برنامه ها در طول چهل سال گذشته، به طور قابل توجهی افزایش یافته است.

حملات و حوادث بیولوژیک مخرّب حملات قتلهای چتری: در طی دهه ۱۹۷۰ ،سلاحهای بیولوژیک برای ترورهای مخفیانه استفاده شدند. در سال ۱۹۷۸ ،یک تبعیدی بلغاری به نام جورجی مارکوف Georgi Markov در لندن مورد حمله قرار گرفت و کشته شد. از این ترور، بعدها با عنوان «قتل چتری» یاد شد؛ زیرا اسلحه مورد استفاده نوعی ابزار بود که به یک چتر مبدل میشد. زمانی که مارکوف در یک ایستگاه اتوبوس در لندن به انتظار ایستاده بود، این سلاح، گلوله ی کوچکی را به بافت زیر پوست پای مارکوف وارد ساخت. در روزهای بعد، او به شدت مریض شد و دقیقاً سه روز پس از این حمله جان سپرد. در جریان کالبد شکافی، به نظر رسید که گلوله طوری طراحی شده بود تا مواد دیگری درون آن جای گیرد. این مواد بازیابی گردید.

همچنان که در سالهای بعد آشکار شد، این ترور توسط سرویس مخفی بلغارستان کمونیست انجام گرفت که فناوری آن توسط جماهیر شوروی سابق، در اختیار بلغارها گذاشته شده بود . ده روز قبل از ترور مارکوف، تلاشهایی برای قتل یک بلغاری تبعیدی دیگر به نام ولادیمیر کوستوف Vladimir Kostov ،در پاریس انجام شده بود. از کوستوف نقل قول شد که یک روز زمانی که در حال ترک ایستگاه مترو بوده، درد شدیدی را در پایش احساس کرده است و وقتی به اطراف برگشته، مردی را دیده که با چتری در دست، به سرعت در حال دور شدن است. او دو هفته بعد، زمانی که ازمرگ مارکوف اطلاع یافت، توسط پزشکان فرانسوی مورد معاینه قرار گرفت و آنان گلوله مشابهی را که از آلیاژ غیر معمول ایریدیوم و پلاتین ساخته شده و محتوی توکسین ریسین بود از بدنش خارج ساختند.

حادثه بارانهای زرد:

در اواخر دهه هفتاد، شایعاتی فراگیر شد مبنی بر اینکه بعضی هواپیماها و هلیکوپترها، آئروسلهایی را به رنگهای مختلف در مناطق لائوس و کامبوج - احتمالاً با هدف حمله بیولوژیک علیه ساکنان این مناطق - آزاد کردند . کسانی که با این آئروسلها تماس یافتند، دچار سرگیجه و علائم خاصی

از ناخوشی شدند. عامه مردم محلی، این حملات را به شکل «باران زرد» توصیف میکردند. بحثهای زیادی بر سر این بود که آیا این بارشهای زرد رنگ، واقعاً نوعی سلاح بیولوژیک بوده اند. باور عده ای بر این بود که بعضی از بارشهای مربوطه، محتوی توکسین تریکوتسین (نوعی توکسین قارچی، برای مثال T-۲)بوده است. بعضی دانشمندان نیز اعتقاد دارند که بارانهای زرد به احتمال بسیار قوی، مواد دفعی زنبورهای عسل وحشی بوده است که در طی پروازهای پاکسازی خود، به زمین ریخته اند. اختلاف نظرها در خصوص علل وقوع باران زرد تا به امروز، حل نشده باقی مانده است .

حادثه سوردولفسک روسیه: در آوریل ۱۹۷۹ ،یک اپیدمی سیاه زخم در بین شهروندان سوردولفسک Sverdlovsk(که در فاصله ۱۴۰۰کیلومتری شرق مسکو قرار دارد) رخ داد. اپیدمی در بین مردمی رخ داد که نزدیک یکی از تأسیسات میکروبیولوژی نظامی شوروی (به نام محوطه ۱۹)کار میکردند. حداقل ۶۴ نفر در این اپیدمی جان باختند؛ همچنین دامهای زیادی در این منطقه و به شعاع ۵۰کیلومتری از آن در نتیجه ابتلا به سیاه زخم مردند. سازمانهای اطلاعاتی اروپایی و ایالات متحده مظنون شدند که تأسیسات نظامی مذکور، تحقیقات مربوط به تسلیحات بیولوژیک را دنبال میکرده است و به همین دلیل اپیدمی مذکور را به رهاسازی تصادفی اسپورهای سیاه زخم از این تاسیسات نسبت دادند.متعاقب آن، روزنامه ها ومجلات عمده غربی نیز از وقوع یک ابر سیاه زخمی (انتشار آئروسلهایی محتوی اسپورهای باکتری باسیلوس آنتراسیس) در این منطقه گزارش دادند. مسکو این گزارشات را شایعات بی اساس نامید. در سال ۱۹۸۶ متیو مزلسون Matthew Meselson (محقق بیولوژی سلولی و مولکولی از دانشگاه هاروارد)، در رأس یک تیم تحقیقاتی برای تبادل نظر با چهار پزشکی که شیوع اپیدمی سیاه زخم را در حادثه سوردولفسک از نزدیک بررسی کرده بودند، به مسکو رفتند. بعد از نشست با پزشکان، تیم محققین به انجام بررسیهای بیشتر و جمع آوری داده های اپیدمیولوژیک و پاتو آناتومیک نیازمند بود. اما مقامات شوروی بر این گفته خود پای فشردند که شیوع سیاه زخم مذکور، فقط ناشی از

مصرف گوشتهای آلوده خریداری شده از بازار سیاه بوده است. در نهایت بعد از فروپاشی جماهیر شوروی، بوریس یلتسین Boris Yeltsin ، رئیس جمهور روسیه، به مشاور خودش در امور اکولوژی و بهداشت دستور داد تا منشأ اپیدمی سوردلفسک را تعیین کند. در ماه می ۱۹۹۲ ،یلتسین پذیرفت که تأسیسات مذکور بخشی از یک برنامه تسلیحات بیولوژیک مخرب بوده و اپیدمی مذکور در نتیجه نشت اتفاقی اسپورهای سیاه زخم ازاین تاسیسات رخ داده است. بعدا مزلسون و تیمش نیز به روسیه برگشتند تا به انجام تحقیقات بیشتر کمک کنند .داده های دموگرافیک، اکولوژیک و جوی مرور شدند. درنهایت مشخص شد که کمربند باریکی از موارد مشترک سیاه زخم انسانی و حیوانی در این منطقه، حاصل نشت آئروسلهایی بوده است که از تأسیسات نظامی مربوطه منشأ گرفته و توسط باد پراکنده گردیده است . بعد از حادثه آنتراکس در سوردولفسک، تحقیقات اتحاد جماهیر شوروی سابق در حوزه جنگ افزارهای بیولوژیک عمدتا به یک مرکز نظامی دوردست در شهر استپنوگورسک Stepnogorsk قزاقستان انتقال یافت و البته به تولید سوش خطرناکتری از باکتری مولد سیاه زخم منجر شد. این کشور در سال ۱۹۸۰ ،برنامه تحقیق بر روی تسلیحات بیولوژیکی خود را در یک تأسیسات دورافتاده در سیبری توسعه داد و در نهایت قادر شد تا ویروس آبله را تسلیحاتی کند. برنامه تسلیحات بیولوژیک شوروی سابق، تا سال ۱۹۹۵ هنوز فعال بود. در همین سال، چندین نفر از مقامات عالی رتبه در آژانس مخفی بایوپریپارات Biopreparat(آژانسی که برنامه تسلیحات بیولوژیک شوروی را مدیریت میکرد) به کشورهای غربی پناهنده شدند و در نتیجه، جزئیات به نسبت زیادی از برنامه تسلیحات بیولوژیک این کشور آشکار شد

تسلیحات بیولوژیک عراق:

تجربیات و مشاهدات به دست آمده از جنگ هشت ساله عراق علیه ایران طی سالهای ۸۸-۱۹۸۰ و نیز جنگ اول خلیج فارس در اواخر دهه ۱۹۸۰ برای جامعه اطلاعاتی غرب، مؤید وجود جنگ افزارهای بیولوژیک و شیمیایی و یک برنامه تسلیحات بیولوژیک و شیمیایی بسیار بلندپروازانه در عراق بود. طی دهه ۱۹۸۰ ،عراق جنگ افزارهای شیمیایی را بر ضد جمهوری اسلامی ایران و نیز بر ضد کردهای عراق در حلبچه به کار گرفته بود . بنابراین، در جریان جنگ خلیج فارس که بعد از تهاجم عراق و اشغال کویت در سال ۱۹۹۰رخ داد، ایالات متحده آمریکا و کشورهای عضو ائتلاف، خود را با خطر مواجه با جنگ افزارهای بیولوژیک و شیمیایی می دیدند. از این رو با تمرین در استفاده از ماسکها و ابزارهای محافظ، تمرین روشهای گندزدایی، آموزشهای گسترده روندهای تشخیصی و نیز مصون سازی سربازان بر ضد خطرات سلاحهای بیولوژیک محتمل، برای مواجه احتمالی با تسلیحات بیولوژیکی و شیمیایی آماده شدند. حدود ۱۵۰هزار سرباز امریکایی واکسن توکسوئیدی بر ضد سیاه زخم و ۸۰۰۰ نفر نوعی واکسن جدید توکسوئیدی بوتولینوم دریافت کردند.

بعلاوه به منظور حفاظت بیشتر بر ضد اسپورهای سیاه زخم، میلیونها قرص آنتی بیوتیک سیپروفلوکساسین در انبارهای ارتش امریکا ذخیره سازی شد تا پیشگیری از سیاه زخم را در طول یک دوره یکماهه برای نیم میلیون سرباز آمریکا که درعملیات درگیر بودند، تضمین کند . موضوع توانمندی عراق، مورد توجه شورای امنیت سازمان ملل قرار گرفت. در تاریخ آوریل ۱۹۹۱ ،قطعنامه ۶۸۷ در خصوص خلع سلاح عراق صادر شد که بر اساس آن می بایست عراق می پذیرفت که سلاحهای کشتار جمعی خود را تحت نظارت بازرسان از بین برده و تأسیسات و تجهیزات مربوط به تحقیق، توسعه و ساخت این عوامل را تغییر کاربرد دهد.در انتهای جنگ خلیج فارس در اوت ۱۹۹۱، اولین بازرسی تسلیحات بیولوژیک عراق انجام شد. نمایندگان دولت عراق به نمایندگان ویژه سازمان ملل اعلام کردند که عراق تحقیقات گسترده ای را به منظور استفاده

تسلیحاتی از باسیلوس آنتراسیس، کلاستریدیوم پرفرنژنس و توکسینهای بوتولینوم در سلمان پک، الحکم و دیگر مکانها داشته است. بعضی از سایتهای تسلیحاتی و امکانات مربوطه در طی جنگ تخریب شد و برخی دیگر نیز توسط خود دولت عراق معدوم گردید .در گزارشی که بعدها رئیس کمیسیون خلع سلاح عراق، رالف اکیوس انتشار داد، عراق تا اوایل سال ۱۹۹۰ دارای ۵۰ بمب ۴۰۰ پوندی از عامل آنتراکس، ۱۰۰ بمب ۴۰۰ پوندی از عامل بوتولیسم، ۱۶ بمب ۴۰۰ پوندی از عامل آفلاتوکسین و ۱۰ فروند موشک حاوی اسپور آنتراکس بوده است. او گزارش کرد که عراق ۱۴ هزار لیتر بوتولینوم و ۶ هزار لیتر آنتراکس تولید کرده بود

حوادث بیوتروریستی دهه های اخیر: علاوه بر برنامه های تسلیحات بیولوژیک نظامی و دولتی، فرقه ها و گروههای تروریستی فراوانی تلاش کرده اند تا تسلیحات بیولوژیک و شیمیایی را با هدف پیشبرد مقاصد خود توسعه دهند و استفاده نمایند. بعضی از معروفترین موارد بیان میشود.

۱ .فرقه راجنیش. آلودگی عمدی سالادها در رستورانهایی در ایالت اورگان آمریکا به طور عمدی توسط اعضای فرقه راجنیش Rajneesh در اواخر سپتامبر ۱۹۸۴ اتفاق افتاد . در این رخداد در مجموع ۷۵۱ نفر دچار علائم مسمومیت گوارشی شدند که چهل و پنج نفر از آنان اجباری در بیمارستان بستری گردیدند. بررسیهای آزمایشگاهی، سالمونلا تیفی موریوم را به عنوان ارگانیسم عامل مولّد این اپیدمی آشکار ساخت. اگرچه اعضای فرقه راجنیش مورد ظن بودند، اما دپارتمان بهداشت و مرکز کنترل بیماریها در آمریکا نتوانست به طور قطعی منشأ اپیدمی را شناسایی کند. تا آنکه در ۱۹۸۵ ،یکی از اعضای این فرقه، حمله مذکور را تأیید کرد و نتیجتا اپیدمی سالمونلوز مذکور به عنوان یک حمله بیولوژیک عمدی شناخته شد.

۲ -فراکسیون ارتش سرخ. در میانه دهه ۱۹۹۰ ،مقادیرزیادی از توکسین بوتولینوم در آزمایشگاهی در یک خانه امن از فراکسیون ارتش سرخ (یک گروه چپگرای افراطی که مقرّ

اصلی آن در آلمان بود) در پاریس کشف شد. ظاهراً توکسین مذکور هنوز مورد استفاده قرار نگرفته بود.

۳-فرقه اوم شینریکیو. حمله فرقه Aum Shinrikyo با گاز سارین به شبکه مترو توکیو در ۱۸ مارچ ۱۹۹۵ ،اهمیت تهدید بیوتروریسم را دوباره آشکار ساخت. تحقیقات پس از این حادثه، شواهدی از وجود یک برنامه جنگ افزارهای بیولوژیکی ابتدایی را در این گروه نشان داد. این فرقه متهم شد که قبل از مارس۱۹۹۵ نیز برای حملات بیولوژیک بااستفاده از آنتراکس و توکسین بوتولینوم سه بار تلاش ناموفق در ژاپن داشته است. بعلاوه، در سال ۱۹۹۲ اعضای این فرقه تلاش کرده بودند تا ویروس ابولا را در زئیر به دست آورند. با این وجود، فقط بخش کوچکی از کل برنامه آنان توسط پلیس و سیستم اطلاعاتی ژاپن کشف و یا برای عموم اطلاع رسانی شد.

۴ .نامه های حاوی اسپورهای سیاه زخم. در سال ۲۰۰۱ و فقط ۶ روز پس از حادثه یازده سپتامبر، ارسال نامه های حاوی اسپورهای سیاه زخم به تعدادی از سناتورها و مدیران رسانه های گروهی در آمریکا، نهایتاً به مرگ پنج نفر و آلودگی ۲۲ نفر انجامید و بار دیگر توجهات را به خطرات مرگبار انواعی از حوادث بیوتروریستی که به سادگی قابل انجام است، معطوف ساخت. پلیس آمریکا پس از انجام تحقیقات گسترده، سرانجام عامل این حمله را یک آمریکایی به نام Bruce Edwards Ivins معرفی نمود که خود به عنوان متخصص سلاحهای بیولوژیک در فورت دیتریک مریلند کار میکرده است. شناسایی دیرهنگام (و عملاً پس از خودکشی) عامل این حمله، فرصت کافی برای کشف دلایل واقعی اقدام او باقی نگذارد

۵ .حملات گروه داعش در عراق و سوریه با گاز کلر. در ماههای نوامبر و دسامبر ۲۰۱۴ ،گزارشاتی مبنی بر اینکه گروه داعش در جریان حملات خود در عراق و سوریه، از گاز کلراستفاده کرده است، انتشار یافت .هرچند گاز کلر یک عامل شیمیایی است، اما میتواند نشانه ای از وجود و یا تمایل احتمالی به استفاده از سلاح بیولوژیک در این گروه بوده باشد.

گزارشات عمده از تسلیحات بیولوژیک و شیمیایی مورد کاربرد در طی ۲۰۰۰ سال گذشته

۱. سولون (حاکم آتن) گیاه مسهل خربق سفید را در طی محاصره شهر کریسا استفاده کرد.

۲. باربارُوسا (امپراطور روم) چاههای آب را با اجساد انسانی در شهر تورتونای ایتالیا مسموم ساخت.

۳. نیروهای تاتار اجساد قربانیان طاعون را به آنسوی دیوارهای شهر کافا در پنینسولای کریمه (شهر فدُزا در اوکراین امروزی) پرتاب کردند.

۴. اسپانیاییها شراب را با خون بیماران جذامی مخلوط میکردند تا به دشمنان فرانسوی خود در ناپلس ایتالیا بفروشند.

۵. نیروهای آلمانی و فرانسوی موافقت کردند که از گلوله های سمی علیه یکدیگر استفاده نکنند.

۶. سربازان روسی، اجساد قربانیان طاعون را با منجنیق به داخل شهرهای سوئد پرتاب کردند.

۷. بریتانیاییها پتوهایی از بیماران مبتلا به آبله را در میان بومیان امریکا توزیع کردند.

۸. ناپلئون در دشتهای اطراف مانتوا در ایتالیا سیل راه انداخت تا گسترش مالاریا را سرعت بخشد.

۹. در طی جنگهای داخلی امریکا، نیروهای کنفدرات لباسهای بیماران مبتلا به تب زرد و آبله را به سربازان شمالی میفروختند.

۱۰ . عوامل مخفی آلمانی و فرانسوی از بیماری مشمشه و سیاهزخم استفاده کردند.

۱۱ . ژاپن از طاعون، سیاهزخم و دیگر بیماریها استفاده کرد. چندین کشور دیگر نیز در آزمایشات و برنامههای توسعه سلاحهای بیولوژیکی درگیر شدند.

۱۲ . عراق از گاز موستارد، سارین و تابون بر ضدایران و نیز کردهای داخل عراق در طی جنگ عراق علیه ایران استفاده کرد.

۱۳ . فرقه اوم شینریکیو از گاز سارین در شبکه متروی توکیو استفاده کرد.

۱۴ . بروس ادوارد ایوین نامه های محتوی اسپور باسیلوس آنتراسیس را به تعدادی از سناتورها و مدیران رسانههای گروهی امریکا ارسال کرد.

۱۵ . نیروهای داعش در جریان حملات خود در عراق و داعش از گاز کلر استفاده کردند

نتیجه گیری

جنگ افزارهای بیولوژیک به دلیل نامرئی بودن و داشتن اثرات تأخیری، تسلیحات منحصر به فردی هستند. این ویژگیها به استفاده کنندگان، امکان آن را میدهد تا ترس وسردرگمی را در میان قربانیانشان حاکم سازند و به شکل ناشناخته از محل بگریزند. هر حمله بیولوژیک نه فقط میتواند باعث بیماری و مرگ در گروه بزرگی از قربانیان خود شود، بلکه همچنین ترس، نگرانی و عدم اطمینان فلج کننده ای را در جامعه می پراکند. هدف از حملات بیولوژیک، از هم پاشاندن فعالیت اجتماعی و اقتصادی، شکست اقتدار حکومتها و ایجاد اختلال در پاسخهای نظامی آنهاست. همچنان که در نامه های حاوی اسپور آنتراکس نشان داده شد، حتی رخداد کم شماری از عفونت در یک حمله بیولوژیک میتواند ضربه های روحی و روانی فراوان ایجاد کند؛ زیرا در چنین شرایطی هر فردی احساس میکند که تهدید میشود و کسی نیز نمیداند که به زودی چه اتفاقی خواهد افتاد. بررسی تاریخی نشان میدهد که علیرغم تمامی تلاشهای بین المللی برای کنترل تولید و به کارگیری سلاحهای بیولوژیک، موفقیت بشر در این زمینه قابل توجه نبوده است و بنابر این حملات بیولوژیکی هم اکنون امکان پذیرند. جامعه پزشکی، نیروهای نظامی و نیز اجتماع باید به نوبه خود با اپیدمیولوژی این نوع حملات و اقدامات کنترلی در این زمینه آشنا باشند تا اگر شیوعی از این دست رخ داد، احتمال پاسخ سریع، منطقی و همراه با آرامش فزونی یابد. این

نیازمند آموزش است. برای جامعه پزشکی به ویژه آموزش باید بیشتر با تأکید بر مهم و جدیددانستن تهدیدات تسلیحات بیولوژیک و معرفی راههای پیشگیری همراه باشد. پیشگیری اولیه بر ایجاد یک هنجار جهانی استوار است که توسعه چنین انواعی از سلاح را مردود میداند. پیشگیری ثانویه بر تشخیص زودهنگام و درمان سریع و به موقع بیماری ناشی از عامل بیولوژیک اشاره دارد. جامعه پزشکی با نظارت بر میزان شیوع بیماری و گزارش موارد و بنابراین با آشکار ساختن اولین نشانه از وقوع یک حمله بیولوژیک، نقش مهمی در پیشگیری ثانویه دارد. به علاوه، پژوهش مستمر برای بهبود نظارت و واکسیناسیون گروههای در معرض خطر و نیزجستجو برای قابلیتهای تشخیصی دقیقتر، عوامل درمانی مناسبتر و طرحهای پاسخ مؤثرتر، در مجموع اقدامات مورد نیاز در سطح دوم پیشگیری را قدرت خواهد داد. بالاخره، نقش پیشگیری سطح سه که میزان مصدومیت و ناتوانی پس از بیماری را محدود میکند، نباید فراموش شود.

متأسفانه، ابزارهای پیشگیری اولیه و ثانویه ناقص هستند و تلاشهای بین المللی انجام گرفته بویژه در طول قرن گذشته و اوایل قرن حاضر هنوز اطمینان بخش نیست. اما کنوانسیون منع تسلیحات بیولوژیک آماده است تا به کشورهایی که هدف تسلیحات بیولوژیک قرار گرفته اند، کمک کند. در عین حال جامعه پزشکی همیشه باید آماده مواجه با عوارضی باشد که حاصل اتفاقات غیر قابل تصوراست.

سم شناسی :

مطالعه واکنش های زیان آور بین مواد شیمیایی از جمله دارو ها و سیستم های بیولوژیک است.

سم شناسی دارای جنبه های مختلفی است از جمله:

سم شناسی نظامی:

به مطالعه ترکیبات سمی که ممکن است به عنوان یک سالح در جنگ و یا اهداف تروریستی مورد استفاده قرار گیرند و نحوه مقابله با اینگونه مسمومیت ها می پردازد. مثلاً حمله تروریستی در مترو توکیو با استفاده از گازهای اعصاب

سم شناسی شغلی:

به مطالعه اثرات نامطلوب ترکیبات شیمیایی که افراد در مشاغل مختلف ممکن است با آنها تماس داشته باشند و راه های پیش گیری از مسمومیت های احتمالی می پردازد. مانند بررسی بروز سرطان ریه در معادن

سم شناسی تجزیه ای:

ارتباط دهنده بین تمام رشته های سم شناسی است، در حقیقت روش های مناسب، حساس و دقیق جهت تجزیه کیفی و کمی سموم در نمونه های بیولوژیک از جمله نمونه سرمی، پالسممایی، خون، ادرار و یا بافت و نمونه های غیربیولوژیک مانند آب، غذا و هوا ارائه می کند. مثالً اندازه گیری آفالتوکسین ها در مواد غذایی

سم شناسی دارویی:

به طور اختصاصی اثرات مضر و عواض جانبی ناشی از داروها را مطالعه کرده و به نحوه درمان آنها کمک می کند. مانند بررسی مسمومیت ناشی از نارکوتیک ها

سم شناسی قانونی:

عمدتاً در ارتباط با اثرات شیمیایی منجر به مرگ بر روی انسان و حیوان می باشد و تالش می کند تا علت مرگ ناشی از مسمومیت های ممکن را مشخص سازد. مانند پیدا کردن اتانول از مایع زجاجیه

سم شناسی محیطی:

به بررسی اثرات سمی ترکیبات شیمیایی موجود در محیط بر روی موجودات زنده به ویژه موجودات غیر انسان می پردازد.

یک رشته تخصصی از سم شماسی محیطی Ecotoxicology می باشد که بطور اختصاصی به بررسی اثر ترکیبات سمی بر روی دینامیک و چرخش جمعیت در یک اکوسیستم می پردازد.

سم شناسی بالینی:

به درمان بیماری های ایجاد شده توسط ترکیبات سمی با استفاده از تکنیک ها و روش های جدید و نقش آنتی دوت های مرتبط با آن نوع مسمومیت می پردازد.

سم شناسی تغذیه ای:

به بررسی اثرات مضر یک ترکیب شیمیایی از جمله افزودنی های غذایی، شرایط نگهداری و نوع بسته بندی مواد غذایی که ممکن است به بروز عواض سمی در جمعیت انسانی و یا حیوانی گردد می پردازد.

سم شناسی اقصادی:

به بررسی اثرات اقتصادی کاربرد یک ترکیب شیمیایی در موارد مختلف از جمله در صنایع، کشاورزی و خسارت مالی و اقتصادی ناشی از مسمومیت با آن ترکیب شیمیایی می پردازد.

سم شناسی اپیدمیولوژیکی:

به پراکندگی و شیوع مسمومیت های حاصل از ترکیبات شیمیایی در یک کشور و یا در جهان می پردازد.

سم شماسی صنعتی:

به طور اختصاصی به بررسی اثرات سمی ترکیبات شیمیایی که در صنایع مختلف استفاده می شود و روش های پیشگیری از بروز مسمومیت در صنایع می پردازد.

سم شناسی سرطان زایی:

به مطالعه اثر سرطان زایی یک ترکیب شیمیایی در جمعیت انسانی و یا حیوانی می پردازد.

سم شناسی ایمنی:

به بررسی اثرات مضر یک ترکیب شیمیایی بر روی سیستم ایمنی سلولی و هورمونی می پردازد.

سم شناسی تولید مثل(ناقص الخلقه زایی)

به مطالعه اثر یک ترکیب شیمیایی بر روی جنین و احتمال ناقص الخلقه زایی می پردازد.

سم شناسی آبزیان:

به مطالعه اثر یک ترکیب شیمیایی بر روی آبزیان از جمله ماهی می پردازد.

سم شناسی قوانین و مقررات:

علمی است که با توجه به نتایج حاصل از دیگر مطالعات سم شناسی اقدام به تعیین شرایط استاندارد از جهت تولید، نگهداری و مصرف یک ترکیب شیمیایی و همچنین مقدار مجاز از آن در یک محیط می کند.

آسیب ناشی از سموم:

به مطالعه آسیب حاصل از یک ترکیب شیمیایی در سطح بافت، سلول و یا در سطح مولکولی می پردازد.

تعقیب و پیگیری عوارض ناشی از مسموم:

به تعقیب عوارض احتمالی ناشی از مسمومیت های مختلف در آینده می پردازد.

سم شناس کیست؟

سم شناس به بررسی مکانیسم های عمل سلولی، بیوشمیایی و مولکولی، اثر مضر ترکیبات شیمیایی و احتمال وقوع آن می پردازد. سم شناس می تواند سم شناس توصیفی یا مکانیسمی و یا تنظیم کننده قوانین و مقررات باشد. یک سم شناس توصیفی مستقیماً در ارتباط با آزمایش سمیت یک ترکیب شیمیایی بوده تا اطلاعات لازم را برای ارزیابی سالم بودن و تنظیم قوانین و مقررات مصرف ترکب شیمیایی فراهم کند. یک سم شناس مکانیسمی در ارتباط با شناسایی و درک مکانیسم اثرات سمی ترکیبات شیمیایی بر روی موجودات زنده می باشد.

کاربرد داده ای حاصل از سم شناسی مکانیسمی:

۱ .داده های مکانیسمی در ارزیابی خطر بسیار مهم اند، چراکه بر اساس این داده ها می توان تعیین کرد که عوارض مشاهده شده در حیوانات آزمایشگاهی قابل تعمیم به انسان است یا خیر؟

۲ .داده های مکانیسمی در طراحی و تولید ترکیبات شیمیایی جایگزین سلامتر و درمان منطقی مسمومیت با ترکیبات شیمیایی و در درمان بیماری ها مفید خواهند بود.

یک سم شناس تنظیم کننده قوانین و مقررات راجع به سالم بودن یک دارو یا ترکیب شیمیایی با خطر پایین بر اساس داده های سم شناسان توصیفی و مکانیسمی تصمیم می گیرد.

سم چیست:

سم عبارت است از هر ماده ای که اثر مضر روی یک سیستم زنده داشته باشد این که ماده ای به عنوان سم یا غیر سم تلقی شود به استفاده از آن بستگی دارد.

برای مثال انسان ها می توانند خودشان را در برابر اثرات زیان بار باکتری ها بوسیله آنتی بیوتیک ها حفاظت کنند، از طرفی انسان ها می توانند یکدیگر را بوسیله گاز های جنگی بکشند. بنابر این خردل و سفالوسپورین هر دو سم هستند اما ما آنها را کاملاً متمایز از یکدیگر در نظر می گیریم. در اکثر موارد شدت مسمومیت بستگی به دُز مصرفی دارد و بعبارت دیگر همه ترکیبات سمی هستند منتها دُز سمی آنها متفاوت می باشد. بعضی از ترکیبات شیمیایی هستند که دُز پایین آنها سمیت حادی ایجاد نمی کند، اما همین دُز پایین می تواند سبب اثرات سرطان زایی و ناقص الخلقه زایی گردد.

اساس طبقه بندی سموم برچه مبنایی است؟

- وضعیت فیزیکی(گاز، ذره، مایع)
- ویژگیهای برچسب آنها(انفجاری، قابل اشتعال و اکسید کننده)
- خصوصیات شیمیایی
- پتانسیل سمیت
- روش جداسازی آنها از نمونه های بیولوژیک و غیر بیولوژیک
- میزان سمیت حاصل از آن
- دُز کشنده احتمالی

طبقه بندی سموم بر اساس میزان سمیت:

میزان سمیت	دُز کشنده خوراکی احتمالی در انسان
عملاً غیر سمی	بیشتر از 15 kg/g
به ندرت سمی	۵ – ۱۵ g/kg
سمیت متوسط	۰,۵ – ۵ g/kg
خیلی سمی(با سمیت باالا)	50-500 kg/mg
بی نهایت سمی	۵۰-۵ mg/kg
فوق سمی	کمتر از 5 kg/mg

تعریف سمیت:

سمیت به صورت اثر مضر یک ترکیب شیمیایی و یا دارویی بر روی یک موجود زنده تعریف می شود.

طبقه بندی سمیت:

بر دو نوع است: حاد و مزمن

سمیت حاد:

عبارت است از اثرات سمی که ظرف یک مدت کوتاه پس از تجویز خوراکی یک دُز منفرد از یک جسم یا تجویز چند دُز ظرف ۲۲ ساعت اتفاق می افتد.

برای اینگونه مطالعات موش صحرایی، موش سوری، خوکچه ی هندی و خرگوش انتخاب می شوند.

LD50 ، شاخصی است که جهت نشان دادن سمیت حاد استفاده می شود، به این معنی که دُزی از ترکیب که بتواند سبب مرگ و میر ۵۰ ٪از جمعیت حیوانی مورد مطالعه گردد.

نکته: LD50 شدت سمیت را بیان می کند و به معنای وسعت سمیت نیست و آن را نمی توان معادل سمیت حاد در نظر گرفت.

سمیت مزمن:

عبارت است از توانایی یک ترکیب شیمیایی در ایجاد آسیب به دنبال تماس مکرر با دُزهای نسبتاً پایین از آن برای یک مدت طولانی.

سمیت مزمن به دو صورت رخ می دهد:

۱ –سمیت مزمنی که نیاز به تماس یا تجویز طولانی یا مکرر یک ترکیب قبل از بروز سمیت دارد. به عنوان مثال تماس طولانی با غلظت های پایین فلزاتی نظیر آرسنیک، جیوه و کادمیوم که باعث بروز انواع سرطان ها می گردد.

۲ –سمیت مزمنی که پس از یک مدت طولانی و به دنبال تنها تماس با یک یا چند دُز محدود ترکیب شیمیایی ایجاد می شود. به عنوان مثال ایجاد تومور در کلیه توسط دی متیل نیتروزآمین و نروپاتی(آسیب عصبی)تاخیری ناشی از مسمومیت با ترکیبات اورگانو فسفره(پاراتیون)از آن نوع می باشند.

ویژگی های تماس

۰ ایجاد اثرات جانبی یا سمی در یک سیستم بیولوژیک تابع دو مورد است: یکی آنکه متابولیک فعال یا عامل سمی به جایگاه اثر خود در بدن برسد و دوم آن که به غلظت لازم برای یک مدت زمان کافی جهت به وجود آوردن علائم سمی برسد.

پتاسیل ایجاد خطر در اثر یک عامل شیمیایی معین وابسته است به:

۰ نوع اثر

۰ دُز مورد نیاز

۰ نوع عمل

۰ نحوه تماس

۰ سرنوشت ترکیب در بدن

راههای مختلف تجویز برای بررسی اثر سمی ترکیبات شیمیایی بر روی حیوانات آزمایشگاهی عبارتند از:

۱ .خوراکی

۲ .پوستی(جلدی)

۳ .استنشاقی

۲ .داخل وریدی

۰ .داخل عضلانی

۶ .زیر جلدی

۷ .داخل بطن مغز

بسته به نوع آزمایش سمیت مورد نظر و پاسخ حیوان از گونه های حیوانی مختلفی استفاده می شود که عبارتند از :

- موش سوری
- موش صحرایی
- خوکچه هندی
- سگ
- خرگوش
- میمون
- سایر گونه ها شامل موش خرما، هامستر سوری، هامستر چینی

عوامی مختلفی که ممکن است سمیت یک ترکیب شیمیایی را تحت تاثیر قرار دهند عبارتند از :

- دُز ترکیب شیمیایی
- مدت زمان تجویز
- خصوصیات فیزیک و شیمیایی سم بسیار مهم است، در واقع می توان نحوه ورود و متابولیسم ترکیب را پیش بینی کرد.
- ارتباط ساختار و فعالیت به ویژه در زمینه مواد شیمیایی جهش زا یا سرطان زا نیز همانند فارماکولوژی در سم شناسی مورد استفاده قرار می گیرد. بنابراین پارامترهای مهم در این مورد عبارتند از :

• میزان حلالیت

• ضریب تقسیم

• درجه ذوب

• درجه جوش

• فشار بخار

• خلوص

• بعنوان مثل هر ماده شیمیایی صنعتی که به شکل محلول فرار است(یعنی با فشار بخار بالا) باید حداقل از نظر ایجاد سمیت از راه استنشاقی و جذب از راه پوست مورد تست قرار گیرد. در مورد گونه ی بیولوژیکی که سم بر روی آن آزمایش می شود باید یک سری از معیار ها را در نظر داشت:

. بهترین گونه برای مطالعه

. جنس حیوان مورد استفاده

. استفاده از سویه های طبیعی یا غیر طبیعی

. نحوه نگهداری حیوان

. جیره ی غذایی حیوان

. سلامت حیوان

. شباهت متابولیک حیوان مورد نظر به انسان

. راه مصرف سم

. مدت زمان انجام مطالعه ی مربوطه

. تعداد حیوانات مورد نیاز

. حامل

توجه: راه تجویز سم و همچنین انتخاب حامل آن بستگی به کاربرد نهایی آزمایش دارد.

در مطالعات اولیه ای که به منظور یافتن محدوده ی مناسب دُز سمی یک ماده شیمیایی صورت می پذیرد می توان ازمحاسبات لوگاریتمی یا نیمه لوگاریتمی استفاده کرد. این مطالعات اولیه از آن جهت حائز اهمیت است که در مطالعات بعدی نیاز به استفاده از حیوانات بیشتر نخواهد بود. در مرحله اول محدوده دُز سمی تعیین می گردد و در ادامه، مطالعات بعدی بر روی سمیت انجام می شود.

مدت و فراوانی تماس:

سم شناسان معمولا تماس حیوانات با ترکیبات شیمیایی را به چهار دسته تقسیم می کنند:

تماس حاد:

تماس حاد به صورت تماس با یک ترکیب شیمیایی برای کمتر از ۲۲ ساعت تعریف می شود.

تماس تحت حاد:

به تماس های مکرر به یک ترکیب شیمیایی برای مدت یک ماه یا کمتر اطلاق می شود.

تماس تحت مزمن:

به تماس های مکرر برای مدت یک تا سه ماه تماس های تحت مزمن می گویند.

تماس مزمن:

به تماس های بیش از سه ماه تماس مزمن گفته می شود.

نکته: معمولا برای اکثر ترکیبات شیمیایی اثرات سمی که بدنبال یک دُز منفرد بروز می کند کاملا متفاوت از اثرات سمی ایجاد شده توسط تماس های مکرر می باشد.

نکته: از دیگر فاکتور های تأثیر گذار وابسته به زمان که نقش مهمی در تعیین وضعیت تماس دارد، فراوانی(تعداد) تجویز می باشد. یک ترکیب شیمیایی که با یک دُز منفرد سبب اثرات سمی می گردد ممکن است چنانچه دُز کل طی چندین مرحله تجویز گردد فاقد اثر سمی باشد.

تداخل ترکیبات شیمیایی با یکدیگربا توجه به این که ممکن است یک فرد در یک زمان چند ترکیب شیمیایی را به طور همزمان دریافت کند، لذا اطلاع ازتداخل یک ترکیب شیمیایی با سایر ترکیبات در بدن فرد ضروری می باشد.تداخل ممکن است در نتیجه تغییر در سطح جذب، اتصال به پروتئین و متابولیسم و دفع یک یا هر دو سم تداخل کننده باشد.

توجه: پاسخ موجود زنده به ترکیبات سمی ممکن است به دلیل پاسخ های سم شناسی در جایگاه اثر، افزایش یا کاهش یابد.

اثر دو ترکیب شیمیایی که به طور همزمان تجویز می شود، ممکن است به صورت های زیر بروز کند:

سینرژیستیک:

زمانی که اثر حاصل از تجویز دو ترکیب به طور همزمان بیشتر از مجموع اثر حاصل از هریک از ترکیبات به تنهایی باشد.

اضافی

زمانی که اثر حاصل از تجویز دو ترکیب به طور همزمان برابر است با مجموع اثر حاصل از هر یک از ترکیب ها به تنهایی باشد.

تقویتی:

زمانی که یک جسم دارای اثر سمی بر روی یک عضو یا سیستم معین نیست اما در مصرف همزمان سبب افزایش سمیت حاصل از ترکیب دیگر می گردد.

مخالفتی(Antagonism)

زمانی که در تجویز همزمان دو ترکیب شیمیایی با اثرات یکدیگر مخالفت می کنند. که چند نوع است.

انواع مخالفتی

مخالفتی عملی

زمانی که یک ترکیب شیمیایی از طریق ایجاد اثرات مخالف بر روی یک عمل فیزیولوژیکی اثرات ترکیب دیگر را خنثی می کند.

مخالفت شیمیایی یا غیر فعال سازی

به یک تداخل شیمیایی بین دو ترکیب که منجر به تولید یک ترکیب با سمیت کمتری می شود، گفته می شود.

مخالفت با سرنوشت

زمانی که سرنوشت(جذب، توزیع، متابولیسم یا دفع) یک ترکیب شیمیایی طوری تغییر یابد که غلظت یا مدت اثر ترکیب شیمیایی در عضو هدف کاهش یابد.

مخالفت با گیرنده

زمانی که دو ترکیب شیمیایی متصل به یک گیرنده می شوند و اثری کمتر از زمانی که به تنهایی تجویز می شوند ایجاد می کنند یا زمانی که یک ترکیب شیمیایی با اثر ترکیب شیمیایی دیگر مخالفت می کند. به این نوع آنتاگونیست ها اصطلاحاً بلوک کننده(Blocker)گفته می شود.

تحمل(Tolerance)

تحمل عبارت است از یک نوع حالت کاهش پاسخ به اثر سمی یک ترکیب شیمیایی که در نتیجه تماس قبلی با آن ترکیب شیمیایی یا ترکیب شیمیایی وابسته از نظر ساختمان ایجاد می شود.

دو مکانیسم عمده، مسئول تحمل می باشند که عبارتند از:

الف) کاهش مقدار سمی که به محل اثر می رسد که در نتیجه تغییر در سرنوشت سم می باشد که اصطالحاً به آن تحمل سرنوشتی (Dispositional Tolerance)گفته می شود.

ب) کاهش پاسخ دهی یک بافت به ترکیب شیمیایی

آزمایشهای توصیفی سمیت در حیوانات:

دو اصل مهم در این نوع آزمایش ها عبارتند از:

۱ -تمام اثرات ایجاد شده توسط یک ترکیب در حیوانات آزمایشکاهی زمانی که به طور مناسبی ارزیابی شده باشد، قابل کاربرد انسانی می باشد.

اثرات سمی ایجاد شده توسط یک ترکیب در حیوانات تجربی با همان دُز (بر اساس دُز بر واحد سطح بدن) در انسان ایجاد می شود. چنانچه دُز بر اساس وزن بدن محاسبه شود، دُز انسانی جهت مشاهده یک اثر سمی که قبلاً در حیوان ایجاد شده بود برابر یک دهم دُز حیوانی می باشد

توجه: همه ترکیبات شیمیایی سرطان زا در انسان به استثنای ارسنیک در بعضی از گونه های حیوانی و نه همه آنها سرطان زا می باشند. در صورتی که همه ترکیبات سرطان زا در حیوانات به عنوان ترکیبات سرطان زا در انسان فرض شوند.

۲ -تماس حیوانات تجربی به دُزهای بالای یک ترکیب سمی یک ضرورت و روش معتبر کشف خطرهای احتمالی در انسان است.

آزمایش های تعیین سمیت طراحی نمی شود که نشان دهند یک ترکیب سالم است بلکه مشخص می کنند که اثرات سمی یک ترکیب شیمیایی می تواند ایجاد شود.

یک دسته مشخص از آزمایشات سم شناسی وجود ندارد که بایستی بر روی یک ترکیب شیمیایی قبل از ورود به بازار مصرف انجام شود. به عبارت دیگر بسته به کاربرد واقعی ترکیب شیمیایی و همچنین اثرات سمی ایجاد شده توسط خود ترکیب، مشخص کننده آزمایشات سم شناسی بر روی یک ترکیب شیمیایی می باشد.

آزمایشات سم شناسی در مطالعات حیوانی

به منظور بررسی سمیت حاصل از یک ترکیب شیمیایی از آزمایش های مختلفی در حیوانات آزمایشگاهی استفاده می شود که عبارتند از:

الف: آزمایش سمیت حاد(test toxicity Acute)

هدف هر آزمایش سمیت حاد این است که آثار نامطلوب مربوط به سلامتی را که در اثر هر ماده شیمیایی تحت مطالعه ایجاد می شود را کشف کرده و گزارش کند. مطالعات سمیت حاد اغلب طراحی می شوند تا قدرت اثر ماده سمی را در مفهوم دُز سمی میانه بیان کنند(LD50)که دُز تخمینی مسبب مرگ ۵۰ ٪جمعیت موجود گونه ای که در معرض شرایط خاص تست قرار گرفته را ارائه می دهد.

نکته: باید این مطلب را در نظر داشته باشیم که ارزش LD50 تنها میزان مرگ و میر را ارائه می دهد و به طور کلی سمیت حاد تک تک مواد موجود ترکیب را منعکس و مشخص نمی کند.

توجه: LD50 نمایانگر مقایسه ای است در سمیت سریع یک ماده در یک گونه با گروه سنی و جنسیت یک گونه خاصی از حیوانات، که تنها موجب مقایسه ای بین سمیت یک ماده در مقایسه با مواد دیگری است که به همین طریق بر روی همان گونه حیوان آزمایش می شود. اولین آزمایش سمیت که بر روی یک ترکیب شیمیایی جدید انجام می شود، سمیت حاد می باشد.

اصولا از ۴ آزمایش به منظور بررسی سمیت حاد استفاده می شود که عبارتند از:

۱ تعیین LD50

۲ -بررسی سمیت حاد جلدی

۳ -بررسی سمیت حاد چشمی

۴ -بررسی سمیت حاد استنشاقی

نکته: به منظور بررسی LD50 و دیگر اثرات سمی حاد معمولاً از دو روش تجویز(که یکی از روش ها معمولاً روش تجویز یا تماس با ترکیب مورد نظر می باشد) و از دو گونه حیوانی که عمدتا موش سوری و موش صحرایی می باشد، استفاده می شود.

توجه: در تعیین LD50 یک ترکیب شیمیایی بایستی اثرات سمی حداقل سه دُز مختلف یک ترکیب مطالعه شود.

توجه: ترکیب شیمیایی می تواند به صورت یک دُز واحد یا چند دُز ظرف ۲۴ ساعت به حیوان داده شود و میزان مرگ و میر حیوان ظرف ۲۴ ساعت و حتی به مدت ۷ تا ۱۴ روز نیز مراقبت می شود. در آزمایش سمیت حاد موارد زیر حاصل می شود:

۱ -یک برآورد سمی از سمیت حاد(LD50)برای مقایسه حاصل از ترکیب جدید با سایر ترکیبات شیمیایی

۲ -شناسایی اعضای هدف و دیگر علائم بالینی سمیت حاد

۳ -مشخص ساختن برگشت پذیر بودن پاسخ های سم

۲ -فراهم آوردن یک راهنما از محدوده دُز برای سایر مطالعات

Test Draize

به بررسی توانایی یک ترکیب شیمیایی در ایجاد تحریکان پوستی و چشمی بعد از یک تماس حاد را در خرگوش می گویند.

به منظور بررسی پتانسیل یک ترکیب شیمیایی در ایجاد حساسیت پوستی علاوه بر ترکیب مورد نظر، اثر حاصل از سایرترکیبات همراه نیز بایستی مطالعه شود.

اخیرا یک روش جایگزین برای تعیین میزان دُز سمی از طرف سازمان سم شناسی انگلستان پیشنهاد شده که در این روش از تعداد کمتری حیوان استفاده می شود. در این روش تعداد کمی از حیوانات، مثلا ۵ حیوان از هر جنس نر و ماده، ابتدا تحت تاثیر ماده شیمیایی مورد آزمایش با دُز ۵ میلی گرم به ازای هر کیلوگرم وزن بدن قرار می گیرند و از نظر علائم سمیت کنترل می شوند.

در صورتی که ۹۰ درصد یا بیشتر از حیوانات بدون بروز علائم زنده بمانند، از یک دُز بالاتر نظیر ۵۰ میلی گرم به ازاء هر کیلوگرم وزن بدن استفاده می شود.

اگر باز ۹۰ درصد یا بیشتر از حیوانات بدون بروز علائم سمیت زنده ماندند، تکرار عملیات با ۵۰۰ kg/mg ماده مورد نظر در جدول طبقه بندی سموم در قسمت غیرقابل طبقه بندی قرار می گیرد.

ارزیابی سمیت حاد خوراکی و تعیین تقریبی دُز حداکثر غیر کشنده به منظور طبقه بندی سموم:

دُز مورد استفاده در آزمایش	نتیجه	طبقه بندی اثر
5 mg/kg	<۹۰٪ زنده	بسیار سمی
5 mg/kg	> ۹۰ ٪ زنده ولی دچار سمیت	سمی
5 mg/kg	> ۹۰ ٪زنده بدون علائم سمیت	باید دوباره با دُز 50 kg/mg تست شود
50 mg/kg	<٪ ۹۰ زنده	سمی ،باید دوباره با دُز 5mg/kgتست شود
50 mg/kg	> ۹۰ ٪زنده ولی دچار سمیت	مضر
50 mg/kg	> ۹۰ ٪زنده بدون سمیت	تست دوباره با دُز kg/mg 500
500 mg/kg	> ۹۰ ٪زنده یا دچار سمیت	مضر، تست مجدد با دُز 500 kg/mg
500 mg/kg	> ۹۰ ٪زنده بدون سمیت	طبقه بندی نشده

محدوده دُز و روش تجویز سم وابسته به راه تماس مورد نظر بوده و دُزهای احتمالی معمولا در محدوده غلظت قابل انتظار ماده سمی که افراد را تحت تماس قرار می دهد، می باشند.

در انتهای چنین آزمایشی حیواناتی که زنده مانده اند کشته شده و از آنها جهت انجام مطالعات پس از مرگ و آزمایشات پاتولوژیک روی بافت های مختلف استفاده می شود. همچنین حیواناتی که در طول مطالعه تلف می شوند باید از نظر تغییرات پس از مرگ مورد مطالعه قرار گیرند.

ب: آزمایش سمیت تحت حاد:

هدف از انجام آزمایش های سمیت تحت حاد به دست آوردن اطلاعاتی راجع به سمیت یک ترکیب شیمیایی پس از تجویزدُزهای مکرر می باشد که در تعیین دُزهای مورد نیاز در مطالعات تحت مزمن استفاده می شود. مدت انجام این مطالعه یک ماه یا کمتر از آن می باشد.

ج: آزمایش سمیت تحت مزمن:

از این آزمایش به منظور بررسی سمیت حاصل از یک ترکیب شیمیایی پس از تماس تحت مزمن استفاده می شود.

مدت تماس در این مطالعه معمولاً بین یک تا ۳ ماه (۲۸ تا ۹۰ روز) می باشد.

- تماس با این مواد بصورت مکرر و معمولا روزانه می باشد.
- معمولا از دوگونه حیوانی (موش صحرایی و سگ) و سه دُز مختلف استفاده می شود.
- روش تجویز بستگی به روش تجویز یا تماس با ترکیب شیمیایی مورد مطالعه دارد.

در طول مدت مطالعه بایستی مراقب بهداشت و سلامت حیوانات بوده و در پایان مطالعه کلیه حیوانات مورد آزمایش کشته شده و بر روی کلیه اعضاء آنها آزمایشات میکروسکوپی انجام می شود.

نکته: یکی از اهداف اصلی این نوع مطالعه تعیین سطح بدون عارضه جانبی و یا سطح بدون مشاهده اثر و یا پایین ترین سطح برای مشاهده اثر جانبی می باشد.

در این نوع مطالعه عضو یا اعضایی که به طور اختصاصی تحت تأثیر تجویز مکرر ترکیب مورد آزمایش قرار گرفته باشند مشخص می شود.

اثرات سمی که با تأخیر بروز می نمایند در این تست مورد ارزیابی قرار گرفته و در طول تست پاسخ های برگشت پذیر و همچنین پاسخ هایی که بدن به منظور ایجاد تطابق با شرایط سمی از خود نشان می دهد، به خوبی نمایان می شوند.

تعیین NPAEL و LOAEL کاربرد زیادی در تعیین استانداردها در بخش قوانین و مقررات سم شناسی دارند.

نکته: چنانچه انسان تماس زیادی با یک ترکیب شیمیایی از طریق پوستی یا استنشاقی داشته باشد، بایستی برای آن ترکیب مطالعات گوستی و یا استنشاقی تحت مزمن نیز انجام شود.

نکته: مطالعات سمیت تحت مزمن نه تنها رابطه دُز- پاسخ یک ترکیب شیمیایی را پس از تجویز مکرر مشخص می کند، بلکه با ارائه داده هایی امکان پیش بینی دُزهای مناسب برای مطالعات مزمن را فراهم می کند.

د: آزمایش سمیت مزمن

آزمایش های سمیت مزمن معمولاً به منظور ارزیابی سمیت تجمعی ترکیبات شیمیایی می باشد که معمولا همراه با ارزیابی پتانسیل سرطان زایی ترکیبات شیمیایی مورد مطالعه می باشد.

مدت انجام این نوع آزمایش بسته به گونه حیوانی مورد مطالعه بین سه ماه تا دو سال می باشد و در برخی موارد تا هفت سال می رسد. در جوندگان(۱۲ ماه تا دو سال) و در غیر جوندگان(۶ تا ۱۲ ماه) این نوع تست ها می تواند همراه با تست های سرطان زایی در In vitro انجام شود که در چنین مواردی حیانات جونده تا زمان مرگ تحت تماس با مواد سمی قرار گرفته و از گروهای وابسته برای بدست آوردن اطلاعات موقت مربوط به سمیت مزمن استفاده می شود.

گونه حیوانی مورد مطالعه در این نوع آزمایش با توجه به نتایج مطالعات قبلی (تحت مزمن) انتخاب می شوند و مطالعه بایستی حداقل در چند گونه حیوان انجام شود.

نکته: حداقل از دو دُز مختلف استفاده می شود و روش تجویز بستگی به روش تجویز یا تماس با ترکیب شیمیایی مورد نظر دارد.

در طول مدت مطالعه بایستی مراقب بهداشت و سلامت حیوانات بوده و در پایان مطالعه پس از کشتن حیوانات، کلیه اعضای آنها مورد آزمایش (از جمله آزمایشات میکروسکوپی) قرار گیرد.

همانند تست های تحت مزمن، تست مزمن نیز با آزمایش پاتولوژیک خاتمه می یابد و در فواصل انجام تست سنجش های شیمیایی بالینی قابل انجام است.

تغییرات برخی از پارامتر ها نظیر وزن بدن و میزان غذا و آب مصرفی می تواند نشان دهنده عوارض مصرف ماده سمی باشد.

توجه: مطالعات سمیت مزمن در مورد داروها، افزودنی های غذایی و مواد شیمیایی محیطی و صنعتی که ممکن است انسان در مقادیر کم به مدت طولانی با آنها در تماس باشد، بسیار اهمیت دارند.

ه: آزمایش های سمیت اختصاصی

آزمایش ناقص الخلقه زایی

مطالعه سمیت تناسلی اثر ترکیبات را روی رشد رویان و جنین نشان می دهد. این مطالعات می تواند بصورت بررسی روی اختلالات آناتومیک در حیوانات تازه بدنیا آمده یا روی اثرات بسیار حساس تر نظیر تغییر در رفتار حیوانات باشد. اثر ترکیب بر روی باروری هر دو جنس نر و ماده توسط تست های سمیت تناسلی مورد ارزیابی قرار می گیرد.

آزمایش سرطان زایی

همواره بر اساس اثر ترکیب بر وقوع تومور در حیوانات مورد تست در مقایسه با حیوانات گروه های شاهد تفسیر و تعبیر می شود!

آزمایش جهش زایی

تعیین می کند که ماده مورد نظر باعث ایجاد آسیب های ژنتیکی و یا منجر به ایجاد جهش در سلول های جنسی و پیکری می گردد یا خیر.

این نوع تست بر روی باکتریها و یا سلول های کشت شده پستانداران بصورت In vitro انجام می شود.

آزمایش سمیت ژنتیکی

سمیت ژنتیکی در خصوص آثار جهش زایی مواد شیمیایی و تشعشعات و به دنبال آن سلامتی افراد که در معرض عوامل جهش زا قرار می گیرندف بحث می کند.

آزمایش های تحرک و حساسیت پوست

بخصوص برای مواد صنعتی و حشره کش ها مورد نیاز است. تست های حساسیت گاها روی پوست یا چشم خرگوش انجام می گیرد.

تست حساسیت پوست به صورت نرمال در خوکچه هندی انجام می شود و نتیجه مثبت چنین تستی نشان دهنده ی این نکته است که ماده مورد نظر توانایی ایجاد دراماتیت تماسی در انسان را دارد یا خیر! برخی ترکیبات باعث ایجاد حسایت تنفسی می شوند ولی مدل حیوانی برای بررسی چنین اثراتی وجود ندارد.

نکات طلایی

• به تعقیب عوارض احتمالی ناشی از مسمومیت های مختلف در آینده می پردازد.

• در اکثر موارد شدت مسمویت بستگی به دُز مصرفی دارد و بعبارت دیگر همه ترکیبات سمی هستند منتها دُز سمی آنها متفاوت می باشد.

• LD50 شاخصی است که جهت نشان دادن سمیت حاد استفاده می شود، به این معنی که دُزی از ترکیب که بتواند سبب مرگ و میر ۵۰ ٪از جمعیت حیوانی مورد مطالعه گردد.

• پتانسیل ایجاد خطر در اثر یک عامل شیمیایی معین وابسته است به: نوع اثر، دُز مورد نیاز، نوع عامل، تماس، سرنوشت ترکیب در بدن.

• راه تجویز سم و همچنین انتخاب حامل آن بستگی به کاربرد نهایی آزمایش دارد.

• برای اکثر ترکیبات شیمیایی اثرات سمی که به دنبال یک دُز منفرد بروز می کند کاملاً متفاوت از اثرات سمی ایجاد شده توسط تماس های مکرر می باشد.

• همه ترکیبات شیمیایی سرطان زا در انسان به استثنای آرسنیک در بعضی از گونه های حیوانی و نه در همه آنها سرطان زا می باشند. در صورتی که همه ترکیبات سرطان زا در حیوانات به عنوان ترکیبات سرطان زا در انسان فرض شوند.

• ارزش LD50 تنها میزان مرگ و میر را ارائه می دهدو به طور کلی سمیت حاد تک تک مواد موجود ترکیب را منعکس و مشخص نمی کند.

• در تعیین LD50 یک ترکیب شیمیایی بایستی اثرات سمی حداقل سه دُز مختلف یک ترکیب مطالعه شود.

Draize test : به بررسی توانایی یک ترکیب شیمیایی در ایجاد تحریکات پوستی و چشمی بعد از یک تماس حاد را در خرگوش می گویند.

• مطالعات سمیت تحت مزمن نه تنها رابطه دُز- پاسخ یک ترکیب شیمیایی را پس از تجویز مکرر مشخص می کند، بلکه با ارائه داده هایی امکان پیش بینی دُز های مناسب برای مطالعات مزمن را فراهم می کند.

• آزمایش های سمیت مزمن معمولاً به منظور ارزیابی سمیت تجمعی ترکیبات شیمیایی می باشد که معمولا همراه با ارزیابی پتانسیل سرطان زایی ترکیبات شیمیایی مورد مطالعه می باشد.

فصل دوم:

مکانیسم های سمت

درک مکانیسم های سمیت اساس منطقی برای تفسیر داده ای سمیت تشریحی بوده و پایه برآورد احتمال ایجاد اثرات مضر توسط یک ترکیب شیمیایی، تعیین روش هایی برای پیشگیری یا مخالفت با اثرات سمی، طراحی دارو و ترکیبات شیمیایی صنعتی با خطرات کمتر و تولید آفت کش هایی که اثرات سمی انتخابی تری بر روی موجودات هدف خود دارند خواهد بود.

روش ساختن مکانیسم سمیت ترکیبات شیمیایی منجر به فهم بهتری از فرآیند های فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی در محدوده انتقال عصبی تا تعمیر و اصالح اسید داکسی ریبونوکلئید(DNA)شده است.

مسیر ایجاد سمت دارای این مراحل است که عبارند از:

۱ .دسترسی سم به جایگاه هدف یا اهداف خود

۲ .واکنش سم نهایی با مولکول های هدف آندوژن

۳ .ایجاد اختالالتی پی در پی در عمل و ساختمان سلول

۴ .آغاز مکانیسم های جبرانی در سطح مولکول، سلول یا بافت

زمانی که اختلالات ایجاد شده توسط سم از ظرفیت جبرانی تجاوز کند یا زمانی که در مکانیسم های جبرانی اختالالتی ایجاد شود سمیت اتفاق می افتد.

از نظر تئوری، شدت یک اثر سمی اصولا به غلظت و پایداری سم نهایی جایگاه عملش بستگی دارد.

سم نهایی یک ترکیب شیمیایی می باشد که با مولکول های هدف آندوژن (از جمله گیرنده، آنزیم، DNA ، پروتئین های رشته ای کوچک و چربی ها) واکنش داده و با ایجاد تغییرات ساختمانی و عملی منجر به سمیت می شود.

سم نهایی می تواند:

- ترکیب شیمیایی اصلی (ترکیب مادر)
- متابولیتی از ترکیب اصلی یا گونه های فعال اکسیژن
- یک مولکول اندوژن باشد.

توجه: تجمع سم نهایی در بافت هدف توسط جذب، توزیع به جایگاه عمل، بازجذب و سم زائی(فعال شدن متابولیکی) تسهیل می شود. در مقابلش دفع پره سیستمیک، خروج از جایگاه عمل، ترشح و سم زدایی مانع تجمع سم نهایی در بافت هدف می شوند.

جذب

فرآیندی که در طی آن مواد سمی از غشاهای بدن می گذرند و وارد جریان خون می شوند، جذب نامیده می شود.

سرعت جذب به غلظت ترکیبات شیمیایی در سطح جذب بستگی دارد که خود وابسته به میزان تماس و انحلال ترکیب شیمیایی می باشد. هم چنین سرعت جذب به مساحت سطح تماس، ویژگی های لایه اپیتلیال که جذب از طریق آن صورت می گیرد، شدن گردش خون کوچک و خصوصیات فیزیکوشیمیایی سم بستگی دارد.

نکته: معمولاً ترکیبات شیمیایی در چربی راحتر از ترکیبات شیمیایی محلول در آب جذب می شوند.

برای جذب مواد سمی سیستم یا مسیر اختصاصی موجود ندارد و زنوبیوتیک ها با همان روش هایی که مواد بیولوژیک لازم مثل اکسیژن و مواد غذایی جذب می شوند، جذب می شوند.
جایگاه های اصلی جذب لوله گوارش، ریه ها و پوست هستند اما گاهی ممکن است مواد به طریق دیگری هم وارد شوند

مثال قسمت های عمیق زیر پوست، داخل عضلانی، داخل صفاقی و ... که از این مسیرهای معلوم جدا می شود.

نکته: روش داخل صفاقی first pass metabolism روی جذب دارو اثر دارد.

جذب مواد سمی از پوست

ماده سمی برای این که از پوست جذب شود باید از اپی درم یا ضمائم اش(نظیر غدد سباسه، غدد عرق و فولیکول های مو) رد شود.

ضمائم پوست ۰/۱ تا ۰/۰۱از سطح تمام پوست را شامل می شوند. با وجود این که ورود مقادیر کم کواد سمی از ضمائم ممکن است سریع باشد با این حال، عمده عبور مواد از پوست از اپیدرم انجام می شود.

هفت لایه سلولی وجود دارند که موادی که از پوست جذب می شوند باید از آنها عبور کنند:

مهم ترین لایه پوست،stratum corneum است که لایه شاخی و بالاترین لایه اپیدرم است و تعیین کننده سرعت جذب مواد شیمیایی از پوست است.

لایه شاخی از سلول های کراتینیزه شده (keratinized cell)متراکم تشکیل شده که هسته شان را از دست داده اند و بنابراین از نظر زیستی غیر فعال هستند.

توجه: عبور ماده از ۶ لایه سلولی دیگر بسیار سریع تر از لایه شاخی است.

نکته: استراتوم کورنئوم در افراد بالغ هر ۳ تا ۴ هفته تجدید و بازسازی می شود و مواد با انتشار غیرفعال از این لایه می گذرند.

مواد سمی قطبی و غیر قطبی با مکانیسم های متفاوتی از لایه شاخی عبور می کنند:

۱ -ترکیبات قطبی: از سطح خارجی فیالمنهای پروتئینی لایه شاخی هیدراته شده انتشار می یابند.

۲ -ترکیبات غیر قطبی: در ماتریکس لیپیدی بین فیلامان های پروتئینی لایه شاخی حل شده و انتشار می یابند. که سرعت انتشار این مواد با حلالیت در چربی آنها رابطه مستقیم و با وزن مولکولی آنها رابطه عکس دارد.

نتیجه: کلا ترکیباتی که حلالیت نسبی در چربی دارند و وزن مولکولی کمتر دارند بهتر عبور می کنند. از این رو سرعت انتشار مواد در پوست به جریان خون و حرکت مایع بینابینی و عوامل دیگری نظیر تداخل این ترکیبات با اجزاء پوست بستگی دارد.

نکته: شایع ترین آسیب که سبب افزایش نفوذپذیری پوست در اثر آسیب می شود سوختگی ها و بیماری های پوستی است.

توجه: آب نقش بسیار مهمی در نفوذ پذیری پوست دارد. در شرایط نرمال لایه شاخی درصدی هیدراته است که نسبت به وقتی که کاملا خشک باشد سبب افزایش ۱۰ برابری نفوذپذیری می شود.

نکته جالب: حلال هایی مانند(DMSO(dimethyl sulfoxide می توانند باعث تسهیل نفوذ مواد سمی از پوست شوند.

از ۳ طریق:

۱ -قسمتی از چربی موجود در ماتریکس لایه شاخی را حذف می کنند و سوراخ هایی در سد نفوذ پذیری ایجاد می کنند.

۲ -تغییرات برگشت پذیری در ساختار پروتئین های غشاء ایجاد می کند.

۳ -به عنوان swelling agent عمل می کنند.

بین گونه های مختلف تفاوت در جذب پوستی مواد سمی وجود دارد. مثلاً میمون، خوک و خوکچه هندی ویژگی های نفوذپذیری جلدی شان شبیه انسان است در حالی که پوست گربه نفوذپذیری کمتری دارد و پوست خرگوش و رت نسبت به بسیاری از مواد شیمیایی نفوذپذیر است. بنابراین در مطالعات برای جذب پوستی ترکیبات مختلف گونه مناسب انتخاب می شود.

توجه: تفاوت های موجود در مقدار جذب پوستی، سبب بروز سمیت افتراقی حشره کش ها در انسان و حشرات می شود. برای مثال DDT،LD50 اگر تزریق شود برای حشرات و پستانداران یکسان است ولی وقتی از راه پوست جذب می شود برای حشرات بسیار سمی تر است و سمیت اختیاری را در انسان در این زمینه مشاهده می کنیم. زیرا DDT به راحتی ازاسکلت خارجی حشرات که کینین است می گذرد و نسبت سطح بدن به وزن در حشرات بیشتر از پستانداران است.

جذب مواد سمی در لوله گوارش

لوله گوارش یکی از مهم ترین محل های جذب است. چون بسیاری از خودکشیها در اثر یک over dose داروی خوراکی ایجاد می شوند.

مسمومیت از راه گوارشی شایع ترین روشی است که بچه ها با آن مسموم می شوند.

نکته: یک فاکتور مهم برای جذب میزان پایداری در شیره معده و دستگاه گوارش است. برای مثال اگر ترکیب اسید ضعیف باشد محل مناسب برای جذبش شیره معده است. برای اینکه در ph پایین معده به شکل غیر یونیزه است و در روده به شکل یونیزه در می آید و برای باز ضعیف برعکس است.

عوامل موثر در جذب مواد سمی از لوله گوارش

۱ -انتشار ساده مواد سمی عالوه بر سطح تماس و نفوذپذیری به مدت زمان حضور در قسمت های مختلف کانال های گوارشی هم بستگی دارد. به همین دلیل سرعت جذب یک ماده سمی که برای مدت بیشتری در روده باقی می ماند افزایش می یابد. مدت زمان ماندن ماده شیمیایی در روده هم به حرکات روده ای بستگی دارد.

۲ -مقاومت یا عدم مقاومت مواد شمیایی در برابر ph اسیدی معده، آنزیم های معده و روده یا فلور روده بسیارحائز اهمیت است.

• برای مثال سم مار وقتی خوراکی تجویز شود نسبت به تجویز داخل وریدی به مراتب سمیت کمتری دارد چون توسط آنزیم های لوله گوارشی شکسته می شود.

۳ -در مورد برخی از مواد شیمیایی سمیت خوراکی با رقیق کردن دُز افزایش می یابد.

• با افزایش حجم دُزاژ، سرعت تخلیه معده افزایش می یابد.(افزایش حجم عبوری)

• جذب سریع تر در دئودنوم که سطح وسیع تری دارد صورت می گیرد.

۴ -به خواص فیزیکی ترکیب مثل حلالیت در چربی و سرعت انحلال بستگی دارد.

• به طور کلی با افزایش حلالیت در چربی جذب ماده شیمیایی افزایش می یابد ولی ماده ای که حلالیت در چربی بالایی داشته باشد در مایعات GI حل نمی شود و جذب کمی خواهد داشت.

نکته: اگر ماده سمی جامد باشد و حلالیت کمی در لوله گوارشی داشته باشد، تماس محدودی با موکوس لوله گوارشی خواهد داشت و جذب کم خواهد بود.

نکته: اندازه ذرات هم مهم است، هرچه اندازه ذره بزرگتر باشد، به دلیل کاهش سرعت انحلال جذب کم می شود. جذب برخی از یون ها سبب کاهش جذب یون های دیگر می شود، مثال کادمیوم جذب مس و روی را کاهش می دهد. برخی مواد غذایی نظیر شیر جذب سرب را افزایش می دهد. EDTA و سایر شلاتورها حلالیت در چربی را زیاد می کنند در نتیجه افزایش جذب یون های کمپلکس شده را داریم.

اصول جذب از لوله گوارش

نفوذ مواد آمفوفیل (دارای خواص مولکولی هیدروفیلیک و لیپوفیلیک) به دیواره لوله گوارشی بر طبق اصول فیزیکوشیمیایی

صورت می گیرد.

به طور کلی ۲ نوع سد در لوله گوارشی وجود دارد:

۱ -لایه آب غیر متحرک که به عنوان سد برای مولکول های لیپوفیل وطرح است.

۲ -غشاء سلول های اپی تلیال که برای ترکیباتی که بیشتر هیدروفیل اند به عنوان سد مطرح است.

توجه: برخلاف پوست که به مولکول هایی که در آخر طیف لیپوفیل/ هیدروفیل هستند نفوذ ناپذیر است، لوله گوارشی این ترکیبات را جذب می کند.

• مواد بسیار لیپوفیل به مسیل ها و فرآیندهای بیولوژیکی وابسته به متابولیسم لیپید و مواد هیدروفیل با فرآیندهای فعال جذب می شوند.

مقدار ماده شیمیایی که بعد از تجویز خوراکی وارد گردش خون سیستمیک می شود به دو فاکتور بستگی دارد:

۱ -میزان ترکیب جذب شده در لوله گوارشی

۲ -دفع پره سیستمیک یا first past effect

دفع پره سیستمیک

پدیده حذف مواد شیمیایی قبل از ورود به گردش خون سیستمیک که مواد ممکن است توسط سلول های لوله گوارشی، مورد بیوترانسفورماسیون قرار گیرند یا توسط کبد برداشته و یا بدون بیوترانسفورماسیون به داخل صفرا ترشح شوند. بنابراین دفع پره سیستمیک یا اثر عبور اول سبب کاهش اثرات سمی ترکیبات شیمیایی می شود که برای رسیدن به جایگاه هدف از گردش عمومی خون استفاده می کند.

جذب مواد سمی از مسیر استنشاقی

شایعترین عامل مرگ و میر ناشی از مسمومیت با مونوکسیدکربن و بیماریهای شغلی نظیر سیلیکوزیس هر دو در اثر جذب یا ته نشینی سموم پراکنده در هوا در ریه ها ایجاد می شود.

وقتی گاز به ریه برسد مولکول های گاز از فضای آلوئولی به داخل خون می روند و سپس حل می شوند. به دنبالش وارد بافت ها می شوند.

هرچه تماس گاز استنشاق شده در آلوئول با خون بیشتر شود، مولکول های بیشتری در خون حل می شوند تا جایی که مولکول های گاز موجود در خون در تعادل با مولکول های گاز فضای آلوئولی قرار گیرند.

در زمان تعادل نسبت غلظت ماده شیمیایی در فاز گازی ثابت است. این کسر حلالیت BLOOD – to-GAS PARTITION COEFICIEN نامیده می شود که برای هر گازی ثابت و منحصر به فرد است.

سرعت جذب گازها در ریه ها متغییر است و به کسر حلالیت ماده سمی در زمان تعادل بستگی دارد:

• برای گازهای دارای کسر حلالیت باال، سرعت انتقال گاز به عمق و سرعت تنفس بستگی دارد.(ventilation – limited)

• در مقابل برای گازهای دارای کسر حلالیت پایین، سرعت انتقال گاز در اصل به جریان خونی که از ریه ها می گذرد بستگی دارد.(perfusion–limited)

توضیح تکمیلی: برای ترکیبی با کسر حلالیت پایین، در هر بار گردش خون از ریه ها تنها درصد کمی از کل گاز توسط خون برداشته می شود و افزایش سرعت جریان خون سرعت برداشت ترکیب را به دلیل حذف سریعتر از محل تعادل افزایش می دهد. از طرفی هرچه ماده سمی حلالیت بیشتری در خون داشته باشد، در زمان تعادل مقدار بیشتری از آن در خون حل می شود و از آنجائی که خون قبلاً اکثر ماده را از ریه ها برداشته است، افزایش جریان خون جذب را زیاد نمی کند و تنها افزایش سرعت تنفس موثر است. سایز و محلولیت در آب مواد شیمیایی موجود در آئروسل، از فاکتورهای مهم تاثیرگذار در جذب آئروسل ها هستند.

عمدتا سایز ذرات تعیین کننده محل ته نشینی (deposition)آنهاست.

۱ –ذرات با اندازه ۱ یا کمتر از ۱ میکرومتر

این ذرات به داخل کیسه های هوایی نفوذ می کنند که ممکن است به داخل خون جذب شوند یا توسط ماکروفاژهای آلوئولی به تله بیفتند و توسط سیستم لنفاوی پاکسازی شوند.

۲ -ذرات با اندازه بین ۲ تا ۵ میکرومتر

این ذرات عمدتا در نواحی نای – برونش ریه ها (trachea -bronchiolar)مستقر می شوند. در آنجا به دلیل حرکت معکوس لایه مخا طی در بخش مژک دار دستگاه تنفسی پاک سازی این ترکیبات صورت می گیرد.

نکته: سرفه و عطسه حرکت مخاط و مواد ذره ای روی آن را به سمت دهان افزایش می دهند. ذرات ممکن است در نهایت بلعیده شوند و از لوله گوارش جذب شوند.

۳ -ذرات با اندازه $x \geq ۵$ میکرومتر

معمولاً در ناحیه نازوفارنژ قرار می گیرند:

الف) ذرات در قسمت قدامی بدون مژک بینی قرار گرفته و در بینی باقی می مانند تا زمانی که در اثر عطسه یا فین کردن خارج شوند. در این حالت اصال جذب نمی شود.

ب) ذرات نامحلول در مخاط که به قسمت پوشش مخاطی مژک دار بینی می رسند به واسطه حرکت مژک ها وارد دهان شده و بلع می شند.

ج) ذراتی که در مخاط حل می شوند یا به حلق منتقل می شوند یا از طریق اپی تلیوم بینی جذب شده و به خون منتقل می شوند.

سه مکانیسم رایج برای حذف ذرات معلق

۱)ذرات ممکن است با روندهای فیزیکی از آلوئول ها برداشته شوند. ذرات جایگزین شده در لایه مایع آلوئولی به ناحیه دارای مخاط مژک دار نای – برونشی میروند و آسپیره می شوند و از آنجا به دهان رفته و بلعیده می شوند.

۲)ذرات ممکن است به وسیله فاگوسیتوز حذف شوند. سلول های principle مسئول حذف debris های آلوئولی، فاگوسیت های تک هسته ای و ماکروفاژها هستند.

۳)ذرات ممکن است توسط سیستم لنفاوی برداشته شوند. سلول های اندوتلیال موجود در مویرگ های لنفاوی نسبت به مولکول های خیلی بزرگ (با وزن مولکولی بالاتر از یک میلیمتر) نفوذپذیر هستند.

توزیع: ماده سمی پس از ورود به گردش خون بواسطه جذب یا تجویز وریدی، برای توزیع در سرتاسر بدن در دسترس می باشد.

سرعت توزیع به ارگان ها یا بافتها به دو عامل وابسته است:

۱ –در درجه اول به جریان خون و سرعت انتشار ماده از غشای مویرگ به سلول های ارگان یا بافت خاص

۲ –در درجه دوم به تمایل زنوبیوتیک به بافت های مختلف از جمله پروتئین های بافتی بستگی دارد.

نکته: هرچه ترکیب در قسمت های بیشتری از بدن توزیع شده باشد غلظت پلاسمایی آن کمتر و حجم توزیع آن بیشتر خواهد بود.

توجه: اتصال یا انحلال در بسیاری از محل های ذخیره بدن مثل چربی، کبد و استخوان معمولاً فاکتورهای مهمی در تعیین توزیع مواد هستند.

نکته: برخی مواد سمی در قسمت های خاصی از بدن در نتیجه اتصال به پروتئین ها، انتقال فعال یا حلالیت بالا در چربی تجمع پیدا می کنند.

توجه: محل تجمع یک ماده سمی ممکن است قسمت اصلی بروز سمیت آن باشد ولی اغلب این گونه نیست. اگر محل تجمع ماده سمی جایی غیر از محل بروز اثر سمی آن باشد، یک روند حفاظتی به حساب می آید، چون به این ترتیب غلظت پلاسمایی و غلظت ماده سمی در محل اثر کاهش می یابد. اما همواره این خطر وجود دارد که این مواد از محل ذخیره آزاد شده و به بافت هدف برسند.

نکته: آن کسر آزادی از ماده سمی که می تواند به بافت هدف برسد، عامل تعیین کننده در ایجاد سمیت است.

بیوترانسفورماسیون

یکسری تغییرات زیستی روی زینوبیوتیک ها در بدن انجام می شود که باعث تبدیل شدن آنها به ترکیبات محلول در آب و دفع بهتر آنها از بدن می گردد. به مجموعه این تغییرات زیستی Biotransformation می گویند.

توجه: Biotransformation(تغییرات زیستی) و متابولیسم واژه هایی هستند که اغلب به یک معنا به کار می روند. در واقع متابولیسم به معنای سرنوشت تام یک زینوبیوتیک در بدن شامل جذب، توزیع، تغییرات زیستی و حذف می باشد. به هرحال چون واژه متابولیسم به حاصل

تغییرات زیستی اطلاق می شود. بنابراین منظور از متابولیسم معمولاً همان Biotransformation است.

بیوترانسفورماسیون شامل ۲ دسته آنزیم است

فاز یک متابولیسم شامل هیدرولیز، احیاء و اکسیداسیون است که باعث می شود یک گروه عملکردی مثل هیدروکسیل، آمین، تیولی یا کربوکسیل در مولکول ایجاد می شود تا هیدروفیلیسیته تا حدی افزایش پیدا کند.

فاز دو گلوکورونیده شدن، سولفاته شدن، استیله شدن یا متیله شدن و کونژوگاسیون ... روی این گروه های عملکردی صورت می گیرد.

اغلب واکنش های فاز دوم باعث افزایش حلالیت زینوبیوتیک در آب و تبدیل آن به یک ترکیب قطبی تر می شوند. به این ترتیب زینوبیوتیک می تواند از بدن دفع شود.

توزیع آنزیم های دخیل در متابولیسم

مهم ترین محل قرارگیری این آنزیم ها، کبد می باشد. علاوه بر آن بخش های دیگری از بدن مثل کلیه ها، آدرنال، لوزالمعده، طحال، قلب و مغز و جفت، پالسما، پالکت ها، لنفوسیت ها دیده می شوند.

آنزیم های فاز یک

آنزیم های دخیل در هیدرولیز:

۱ -کربوکسیل استرازها می توانند تعیین کننده نوع و محل اثر دارو باشند. مثال پروکائین سریعا توسط کربوکسیل استراز سرمی هیدرولیز می شود و به همین دلیل است که عمدتا برای بی حسی موضعی به کار می رود.

از حشره کش ها پاراتیون توسط کربوکسیل استرازها متابولیزه می شود و اثرات سمی آن را از بین می رود. از طرفی وینیل استات تحت تاثیر کربوکسیل استرازها به استالدئید تبدیل می شود که استالدئید می تواند با DNA پیوند کووالان تشکیل دهد و این امر ممکن است به ایجاد تومورهای بینی متعاقب مصرف ونیل استات منجر شود.

۲ -پپتیدازها

آمینوپپتیدازها و کربوکسیل پپتیدازها به ترتیب روی N -ترمینال و C -ترمینال پلی پپتیدها اثر گذشته و پپتید را هیدرولیز می کنند.

۳ -هیدرولازها

اهمیت اپوکسید هیدرولازها در این است که باعث سمیت زدایی عوامل الکتروفیل می شوند. اپوکسید هیدرولازها روی ترکیباتی نظیر آلکن اپوکسایدهایی که توسط سیتوکروم P450 تولید می شوند، اثر می گذارد.

اپوکسید هیدرولازها از طرفی باعث فعال شدن برخی از ترکیبات می شوند مثال بنزوپیرن در بدن تحت تاثیر P450 به اپوکساید تبدیل می شوند. اپوکساید تولید شده مجددا تحت تاثیر اپوکسید هیدرولاز به یک دیول تبدیل می شود. دیول مجددا تحت تاثیر P450 یا پروستاگالندین H سنتتاز قرار گرفته و یک اپوکساید دیگر را به وجود می آورد که یک متابولیت تومور زاست. (عامل سرطان ریه و پوست)

آنزیم های دخیل در احیاء: بعضی از فلزات و زینو بیوتیک هایی که در ساختمان خود گروه آلدئیدی، کتونی، دی سولفید، سولفوکساید، کینون و اپوکساید دارند، می توانند در بدن احیاء شوند.

۱ -احیای آزو و نیترو

توسط فلور میکروبی روده و ۲ آنزیم کبدی سیتوکروم P450 و NADPH –کینون اکسیدو ردوکتاز کاتالیز می شود.

۲ -احیای کربونیل

بعضی از آلدئیدها به الکل های نوع اول و کتون ها به الکل های نوع دوم تبدیل می شود. آنزیم های که در این واکنش شرکت می کنند شامل الکل دهیدروژناز و خانواده ای از کربونیل ردوکتازها می باشند.

۳ -احیای دی سولفیدی

عموماً تحت تاثیر گلوتاتیون احیاء می شود.

۴ -احیای سولفاکساید و N –اکساید

آنزیم های وابسته به تیوریدوکسین در سیتوزول کبد و کلیه ها و سیتوکروم P450 و مونواکسیژنازهایی که حاوی فالوین هستند، انجام می شود.

۰ -دهالوژناسیون

بر دو نوع اند، ۱ -دهالوژناسیون احیایی ۲ -دهالوژناسیون اکسیداتیوهالوتان توسط هر دو مسیر اکسیداتیو و احیایی دهالوژنه شود و در هر دو مسیر intermediate های فعالی تولید می شوند که می توانند به prها و سایر ماکرومولکولها متصل شوند و ایجاد سمیت کنند.

• مهمترین سمیت ایجاد شده ناشی از هالوتان، سمیت کبدی است.

نکته: هالوتان توسط P450 به تری فلورواستیل کلرید تبدیل می شود. تری فلورواستیل کلراید یک Neoantigen محسوب می شود و این Neoantigen مسئول بروز نکروز و متعاقبا هپاتیت شدید پس از تجویز هالوتان می باشد.

آنزیم های دخیل در اکسیداسیون

۱ -الکل دهیدروژناز (ADH)

یک آنزیم سیتوزولی است که در ساختمان خود حاوی روی (zn)می باشد. در بافت های مختلف مانند کبد (بیشترین)، کلیه، ریه و مخاط معده حضور دارند.

الکل دهیدروژناز واقع در مخاط معده Km بالا(تمایل کم) برای الکل دارد. توانایی ایزوزیم های الکل دهیدروژناز برای اکسیداسیون اتانول متفاوت است. به این ایزوزیم ها، ADH آتیپیک گفته می شود و معمولاً مسئول تبدیل بسیار سریع اتانول به استالدئید می باشند.

توجه:

• در خانم های جوان فعالیت ADH معدی نسبت به آقایان کمتر است.

• در افراد دائم الخمر فعالیت ADH کمتر است.

• در دوران روزه داری فعالیت ADH کاهش پیدا می کند.

۲ -آلدئید دهیدروژناز (ALDH :)در چند دسته طبقه بندی می شوند

ALDH1 که سیتوزولی است و می تواند گروه وسیعی از آلدئیدهای زینوبیوتیک را اکسید کند.

ALDH2 میتوکندریایی است و چون Km پایین و تمایل بالایی دارد. مسئول اکسیداسیون آلدئیدهای ساده مثل استالدئید می باشد.

ALDH3 که یک آنزیم سیتوزولی بوده و در معده و برخی دیگر از بافت های خارج کبدی حضور دارد.

۳ -آلدئید اکسیدازها و گزانتین اکسیدازها

۰ آلدئید اکسیدازها می توانند تعداد زیادی از پیرول ها، پیریدین ها و پورین ها را اکسید کنند.

۲ -آمین اکسیدازها

شامل مونوآمین اکسیدازها (MAO)،دی آمین اکسیدازها (DAO)،پلی آمین اکسیدازها (PAO)هستند که می توانند دآمیناسیون اکسیداتیو آمین های نوع اول، دوم و سوم را اکسیده کنند. آمین های طبیعی مانند هیستامین از سوبستراهای این آنزیم می باشند.

مونو آمین اکسیداز، یک فالووپیروتئین میتوکندریایی است و در کبد و کلیه ها، روده و پالکت های خون و بافات های عصبی حضور دارند.

MAO روی فنلزین اثر گذاشته و در نهایت بنزوئیک اسید را تولید می کند. همچنین می تواند متابولیتی به وجود بیاورد که قادر به برقراری پیوند کووالان با خود آنزیم MAO و مهار غیر قابل برگشت آنزیم است.

دی آمین اکسیدازها(DAO)،یک آنزیم سیتوزولی حاوی مس است. این آنزیم به پیریدوکسال فسفات وابسته است و در کبد و کلیه، روده و جفت حضور دارد. سوبسترای ترجیحی آن هیستامین و دی آمین آلکیل های ساده می باشد.

فلاوین مونواکسیژنازها (FMO)

• کبد، کلیه و ریه و روده باریک محل اصلی ذخیره این آنزیم است.

• این آنزیم ها سبب اکسیده شدن نیتروژن، سولفور و سایر هترواتم های برخی از زینوبیوتیک ها می شوند.

• مانند P450 جزء آنزیم های میکروزومی می باشند. به NADPH و اکسیژن نیاز دارند.

•FMO سب اکسیداسیون آمین های نوکلئوفیل نوع سوم به N -اکسیدها، تبدیل آمین های نوکلئوفیل نوع دوم به هیدروکسیل آمین ها و نیترون ها و تبدیل آمین های نوکلئوفیل نوع اول به هیدروکسیل آمین ها و اکسیم ها می شود.

• هیدرازین و سلناید سوبسترای FMO به حساب می آیند.

• معمولاً واکنش هایی که توسط FMO کاتالیز می شوند، واکنش های سمیت زدایی هستند، پس متابولیت های ایجاد شده غیر فعال و سمیت زدایی شده هستند.

سیتوکروم P450

مهمترین واکنش های اکسیداسیون فاز یک واکنش های سیتوکروم P450 می باشد. این واکنش ها می توانند زینوبیوتیک ها را سمیت زدایی کرده و یا اینکه آنها را به متابولیت های فعال تبدیل کنند. از طرفی می توانند شدت و مدت اثر داروها را تعیین کنند.

همه آنزیم های سیتوکروم P450 حاوی گروه Hem می باشند. آهن هم سیتوکروم P450 به صورت معمول به شکل ۳ ظرفیتی (فریک)وجود دارد. زمانی که این آهن به آهن ۲ ظرفیتی تبدیل می شود. سیتوکروم P450 می تواند به لیگاندهایی مثل اکسیژن و مونوکسید کربن متصل شود.

انواع P450 در داخل بدن می توانند موجب فعال شدن ترکیبات مختلف شود:

۱ -1A1 سبب فعال شدن بنزوپیرن و هیدروکربن ها می شود.

۲ -1A2 استامینوفن را فعال می کند.(به متابولیت توکسیک تبدیل می کند)

۳ -2A6 باعث فعال شدن N – نیتروزودی اتیل آمین ها می شود.

۴ -اسید والپروئیک توسط 2C19,2C18,2C6,2C8 فعال می شود.

۵ -2E1 استامینوفن، بنزن، کلروفرم، هالوتان را فعال می کند.

۶ -3A5,3A4 مسئول متابولیسم بیش از نیمی از داروهای مصرفی می باشد. از جمله استامینوفن و آفالتوکسین ها

توجه: از نظر غلظت برحسب پیکومول در میلی گرم پروتئین 3A4 بیشترین میزان را دارد.

نکته: ایزوفرم های 1A1,1A2,2A6,2B1,2E1 غالبا فعال شدن مواد شیمیایی محیطی پروکارسینوژن را کاتالیز می کنند پس عمدتا متابولیت های Reactive تولید می کنند. مثال در سرطان ریه ناشی از کشیدن سیگار این آنزیم نقش دارند.

آنزیم های فاز دو متابولیسم

- گلوکورونیداسیون عمدتا در میکروزوم ها

• سولفاته شدن در سیتوزول

• مزدوج شدن با گاوتاتیون در سیتوزول و میکروزوم ها

• آسیالسیون در میتوکندری و سیتوزول

• متیالسیون در سیتوزول و میکروزوم ها و خون

نکته: تنها واکنش فاز دوم که حلالیت ترکیب را کاهش می دهد و موجب افزایش مدت حضور ترکیب در بدن می شود، متیالسیون است. در حالی که دیگر واکنش های فاز دو مثال گلوکورونیداسیون (آمینونفتالین) یا سولفاته شدن موجب قطبی تر شدن ترکیبات و کمک به دفع آنها از بدن می کند.

دفع

مواد سمی به طرق مختلف از بدن دفع می شوند:

کلیه: مهم ترین عضو در دفع زنوبیوتیک هاست، برای ترکیباتی که به اندازه کافی پلار بوده و وزن مولکولی پایینی داشته باشند. دارای ۳ مکانیسم مهم است:

۱ -فیلتراسیون گلومرولی

درجه اتصال به پروتئین های پالسما بر سرعت فیلتراسیون تاثیر می گذارد چون ترکیباتی که به پروتئین متصل هستند، درشت هستند و نمی توانند از منافذ گلومرول عبور کنند.

بر اساس رابطه هندرسون و هاسلباخ: ترکیبات قلیایی در PH های پایین ادرار و ترکیبات اسیدی در PH های بالای ادرار به میزان بیشتری دفع می شوند.

مثال در مسمومیت با سالیسیلات ها با قلیایی کردن PH ادرار توسط بیکربنات باعث می شویم که این اسید ضعیف بیشتر به شکل یونیزه در بیاید و توسط ادرار دفع می شود.

۲ -ترشح فعال توبولی

یکی برای آنیون های آلی (اسیدها)و دیگر برای کاتیون های آلی(بازها) سیستم های اختصاصی در توبول های پروگزیمال قرار گرفته اند.

مثال پنی سیلین توسط سیستم اسید آلی به صورت فعال ترشح می شود. برای افزایش نیمه عمر آن از یک اسید دیگر (پروبنسید)استفاده می شود که در ترشح با پنی سیلین رقابت می کند.

در نوزادان که کلیه تکامل نیافته است و بعضی زنوبیوتیک ها در نوزادان نسبت به بالغین با سرعت کمتری دفع می شوند، احتمال بروز سمیت در نوزادان بیشتر است.

۳ -ترشح توبولی با انتشار غیر فعال

مدفوع از طریق دو مسیر رخ می دهد:

۱ .خوردنی های جذب نشده

۲ .ترشح صفراوی: دفع صفراوی مهم ترین مسیر دفع از طریق مدفوع است.

دفع صفراوی هم برای خود ترکیبات و هم به میزان بیشتری برای متابولیت های آنها دارای اهمیت است. داروهای ضد بارداری خوراکی سیکل کبدی – روده ای دارند و همین باعث افزایش طول عمرشان می شود. بنابراین به کسی که آنتی بیوتیک و داروی ضد بارداری خوراکی را همزمان مصرف می کند، توصیه می شود که در طول دوران مصرف آنتی بیوتیک از سایر راههای جلوگیری از بارداری هم استفاده کند

چون فلور میکروبی روده به واسطه آنتی بیوتیک از بین رفته و فرآیند چرخه کبدی – روده ای به درستی انجام نمی شود و داروی ضد بارداری کمتری در بدن باقی می ماند، ار این رو احتمال بارداری های ناخواسته را بوجود می آورند.

۴ –دفع روده ای: فرآیند نسبتا آهسته ای است و بنابراین برای ترکیباتی که به سرعت بیوترانسفورماسیون و یا کلیرانس کبدی یا کلیوی کمی دارند، راه اصلی حذف محسوب می شوند.

۵ –ریه: مسیر مهم دفع گازهاست. دفع گازها عمدتا از طریق انتشار ساده صورت می گیرد.

۶ –بین حذف گازها و سرعت جذب آنها رابطه عکس وجود دارد. گازی که زودتر جذب می شود، دیرتر دفع می شود. گازهای با محلولیت کم در خون سریع تر حذف می شوند.

سرعت حذف شان به جریان خون هم وابسته اند. گازهای با محلولیت بالا در خون بسیار آهسته دفع می شوند. میزان تهویه هم بر سرعت حذف گازی اثرگذار است.

سم زائی(Toxication)

تغییر شکل بیولوژیکی بر روی ترکیبات مضر اصطلاحا سم زائی (Toxication)یا فعال سازی (Activation)نامیده می شود.

اغلب مواقع سم زدائی گزنوبیوتیک ها منجر به فعال شدن آنها نسبت به ترکیباتی آندوژن با گروه های عاملی حساس می گردد. به این صورت که:

الف) تشکیل نوکلئوفیل

تشکیل نوکلئوفیل اصولا یک مکانیسم غیر معمول برای فعال سازی یک سم می باشد.

ب) تشکیل رادیکلا های آزاد

رادیکال آزاد یک مولکول یا بخشی از یک مولکول می باشد که دارای یک یا چند الکترون غیر مزدوج در اوربیتال خارجی خود می باشد. رادیکال های آزاد با گرفتن یا از دست دادن یک الکترون یا شکسته شدن همولیتیک یک پیوند کوالان تشکیل می شود.

ج) تشکیل الکتروفیل

الکتروفیل ها مولکول هایی هستند که دارای یک اتم با یک الکترون کمتر و بار نسبی یا کامل مثبت می باشند و تمایل دارند که با نوکلئوفیل هایی که دارای اتم هایی با جفت الکترون مشترک می باشند واکنش دهند.

د) تشکیل واکنش کننده رداکس – فعال

مکانیسم های اختصاصی دیگری برای ایجاد واکنش کننده ها وجود دارد که متفاوت از مواردی است که اشاره شد.

سم زدایی (Detoxication)

تغییر شکل بیولوژیکی که سهم نهایی را دفع می کند یا تشکیل آن جلوگیری می کند، اصطلاحا سم زدائی (Detoxication)نامیده می شود.

روش های مختلف سم زدایی

۱ –سم زدایی نوکلنوفیل ها

عموما از طریق کونژوگاسیون صورت می گیرد. مثال ترکیبات هیدروکسیله از طریق سولفاسیون با گلوکورونیده شدن کونژوگه می شوند. در حالی که تیول ها گلوکورونیده و آمین ها و هیدرازین ها استیله می شوند.

۲ -سم زدایی رادیکال آزاد

سم نهایی تولید شده از یک زنوبیوتیک از مسیر سیکل اکسیداسیون و احیاء با واسطه آنزیم ردوکتاز رادیکال هیدروکسیل می باشد. هیچ آنزیمی این رادیکال را حذف نمی کند.

تنها روش حفاظتی موثر بر ضد رادیکال هیدروکسیل جلوگیری از تشکیل آن می باشد. این با تبدیل رادیکال آنیون سوپراکسید به HOOH و تبدیل آن به آب انجام می شود.

نکته مهم: بعضی از رادیکال های نسبتا پایدار از جمله رادیکال های پراکسیل می توانند به راحتی یک اتم هیدروژن از گلوتاتیون، ویتامین C ، ویتامین E گرفته و به شکل غیر رادیکال درآیند، اما این آنتی اکسیدان ها عمدتا موثر در سم زدایی رادیکال هیدروکسیل نیستند.

۳ -سم زدایی الکتروفیل ها

مکانیسم عمومی سم زدایی سموم الکتروفیل کونژوکاسیون با عامل تیول گلوتاتیون می باشد. این واکنش ممکن است خود به خودی انجام شده یا ممکن است توسط گلوتاتیون S -ترانسفراز تسهیل شود.

توجه: گلوتاتیون نقش مهمی در سم زدایی الکتروفیل ها و رادیکلا های آزاد بازی می کنند.

۴ -سم زدایی سموم فاقد گروه های عاملی

در دو مرحله سم زدایی می شوند

۱ .ابتدا یک گروه عاملی از جمله هیدروکسیل یا کربوکسیل اغلب توسط آنزیم های P450 بر روی مولکول ایجاد می شود.

۲ .یک اسید آندوژن مانند اسید سولفوریک، اسید گلوکورونیک یا یک اسید آمینه به گروه عاملی توسط یک ترانسفراز اضافه می شود.

توجه: به جزء در بعضی موارد استثناء ترکیبات حاصل اسیدهای آلی شدیداً آب دوست (هیدروفیل) غیر فعال بوده که براحتی دفع می شوند.

ارزیابی خطر(Risk Assessment)

تعریف: تعیین خصوصیات و قدرت ایجاد عوارض ناگوار بر سلامت ناشی از تماس با مواد یا موارد خطرناک ارزیابی خطر در مورد مواد شیمیایی به این دلایل انجام می شود:

۱ -احتمال پایداری ماده شیمیایی در محیط و تجمع زیستی آن

۲ -احتمال این که ماده شیمیایی یک عامل زیان بار برای انسان در محیط باشد

۳ -احتمال این که انسان حساس و سایر گونه های اکولوژیک با مقادیر قابل ملاحظه ای از ماده شیمیایی تماس پیدا کنند.

۴ -احتمال تماس انسان با ماده شیمیایی مورد نظر به هنگام استفاده یا تولید

۵ -در خطر بودن سلامت انسان ها

ارزیابی خطر فرایندی است که طی آن میزان زیان، تماس و خطر تعیین می شود.

در بسیاری از مواد شیمیایی (نه همه آنها) یک رابطه دُز – پاسخ وجود دارد. بنابراین باید مقدار بی خطری ماده شیمیایی مشخص شود و متعاقب آن باید این امکان وجود داشته باشد که میزان تماس بگونه ای که خطر قابل ملاحظه ای برای سلامت انسان نداشته باشد تعیین شود.

خطر (Risk)

به معنی احتمال بروز یک عارضه ناگوار است.

- خطر یک مفهوم ریاضی است که به احتمال بروز اثرات ناخوشایند ناشی از تماس با مواد شیمیایی بر می گردد.
- خطر می تواند به عنوان احتمالی که یک عامل زیان بار تحت شرایط خاص تماس، یک اثر ناخوشایند را باعث خواهد شد، تعریف شود.
- خطر = زیان × تماس (در معرض قرار گرفتن)

زیان (Hazard)می تواند به عنوان توانایی داخلی یک ماده در ایجاد یک اثر نامطلوب توصیف شود. وقتی که میزان تماس افزایش می یابد احتمال آسیب و زیان نیز بیشتر می شود. در نتیجه کاهش تماس، خطر را کاهش می دهد.

کنترل خطر (Risk Management)

شامل قوانین و سیاست هایی است که برای مقابله با خطر اتخاذ می شوند. بر اساس نتایج حاصل از ارزیابی خطر و ملاحظات سیاسی، اجتماعی و اقتصادی مناسب ترین روش را در عمل انتخاب می کند.

عمومی سازی خطر (Risk communication)

به معنای قابل درک نمودن یافته های علمی در مورد خطرات مواد و ... برای مردم و سیاستمداران شامل وکلا و قضات و همچنین تجارت و بازرگانی و امور کار و مشاغل مختلف می باشد.

شناسایی خطر (Assessment Hazard)

رابطه بیم دُز و اثر در اکثر موارد اطلاعات پیرامون سمیت مواد شیمیایی شناختع شده نیست. تقریبا هزینه یک تا دو میلیون دلاری و زمان ۳ تا ۵ ساله برای تکمیل اطلاعات در خصوص سرطان زایی یک ترکیب لازم است.

برای تکمیل اطلاعات در مورد مکانیسم های سمیت ترکیباتی که جدیدا منتشر و برای مصارف پزشکی یا محیطی در نظر گرفته می شوند، هزینه معادلی پیش بینی می شود. این مرحله کمیت، زیان هایی که قبال شناخته شده اند را مشخص کرده و ارتباط بین دُز و ایجاد اثر جانبی در انسان را تخمین می زند. دُزهای تجربی با مقادیری که احتمال دارد انسان ها با آن تماس پیدا کنند در حیوانات استفاده می شود.

تخمین دُزها از بالا به پایین به نوع اثر سمی اولیه بستگی دارد. مثال به طور نرمال برای ماده سرطان زا نمی توان حد آستانه در نظر گرفت و معمولاً یک مدل ریاضی برای تخمین خطر در دُزهای پایین استفاده می شود.

اطلاعات در مورد ساختمان شیمیایی، حلالیت، پایداری، حساسیت به PH ،الکتروفیلیسیتی و واکنش های شیمیایی یک ترکیب کمک بزرگی به تخمین اثرات سمی آن می کنند.

در حال حاضر عوارض ناگوار و خصوصیات تماس در مورد بسیاری از ترکیبات شیمیایی در بانک های اطلاعاتی مانند INCHEM وجود دارند و با داشتن خصوصیات ساختمان شیمیایی یک ترکیب جدید، ایده بسیار موثری برای شناسایی میزان خطر، بر اساس ساختمان شیمیایی مشابه با ترکیباتی که قبال شناخته شده، وجود ندارد و باید آزمایشات لازم نیز انجام شود.

آزمایشات خارج بدنی کوتاه مدت این آزمایشات بسیار گسترده بوده و از تست موتاسیون در باکتری گرفته تا مطالعات گسترده سمیت پوستی در موش و یا سمیت کبدی در حیوان کامل را شامل می شود.

البته تعمیم نتایج آزمایشات خارج بدنی به انسان، به خصوص در مورد قدرت موتاسیون و سرطان بسیار مبهم و دشوار است ولیکن حداقل می توان به مکانیسم های سمیت پی برد.

از نیازهای واقعی این بخش، استاندارد سازی این آزمایشات می باشد به طوری که قدرت قضاوت در انسان را افزایش دهد.

خیلی از این آزمایشات در مدت کوتاه انجام می شوند و نهایتا باید به نحوه تماس انسان در یک زندگی متوسط مثلا ۷۰ ساله تعمیم یابد، پس دقت فراوان است. بنابراین توصیه می شود همیشه در انجام این گونه آزمایشات از کنترل مثبت و منفی بهره جست تا موارد خطا مشخص شود.

مطالعات حیوانی

تقریبا از اساسی ترین آزمایشات تعیین خطر می باشند. مثال ترکیباتی که قدرت ایجاد سرطان در حیوان را داشته باشند معمولاً در انسان نیز سرطان ایجاد می کنند. معمولاً جوندگانی مانند موش حیوانات مناسبی برای این گونه آزمایشات هستند.

توجه: برای برخی از آزمایشات از قبیل مطالعات رشد و تولید مثل، بررسی مکانیسم های سمیت و یا مدل های بیماری نیز معمولاً از جوندگان استفاده مناسبی می کنند.

این نوع آزمایشات در مقایسه با انواع خارج بدنی پاسخ های بسیار معتبری را در مورد ارزیابی خطر در اختیار قرار می دهند، زیرا در مطالعات خارج بدنی معمولاً از یک عضو یا بافت یا سلول تنها استفاده می شود در حالی که در بدن کامل مجموعه ای از اعضاء بافت ها و مایعات بیولوژیک وجود دارند که در تعامل با هم انجام می کنند و می توانند با سمیت به طور مشارکتی مقابله نمایند.

مطالعات حیوانی دارای محدودیت هستند:

۱ -بروز تومور در دُزهای بالا از موارد مورد آزمایش که معمولاً نزدیک دُزهای سمی هستند.

۲ -حتی اگر عوارض سمی دیده نشوند، دُزهای بالاتر اثراتی را نشان می دهند که در دُزهای پایین (حد تماس انسان) معمولاً دیده نمی شود.

توجه: سمیت با خطر فرق می کند و دُز سمی با دُز خطر متفاوت است.

موش صحرایی و سوری تا ۷۰ ٪موارد پاسخ صحیح می دهند. به عنوان مثال اگر از مطالعات حیوانی بتوانیم محدوده خطر ۱۰ – ۱۰۰ ٪بروز تومور در حیوان را ثابت کنیم، در مورد انسان باید میزان $۱۰^{-۶}$را به عنوان خطر در نظر بگیریم.

نکته: برای این که بتوانیم محدودیت های تست های حیوانی را جبران کنیم، توصیه می شود نتایج مطالعات مکانیسمی از جمله آزمایشات خارج بدنی نیز در نظر گرفته شوند.

نحوه انجام و هدایت آزمایشات مربوط به سمیت حیوانات به نوع ماده و راه استفاده آن و قوانین موجود در کشور مربوطه بستگی دارد. میزان اطلاعات مورد نیاز در چنین آزمایشاتی به نحوه مصرف ماده مورد نظر ارتباط دارد. مثال در مورد حشره کش ها باید تست های فراوانی روی

حیوانات و گیاهان از نظر میزان احتباس و نحوه ورود ماده حشره کش به چرخه غذایی انجام گیرد.

تعیین نوع گونه حیوانی بستگی به نوع تست سمیت، اطلاعات موجود و ملاحظات اخلاقی و مالی دارد. مثال میمون های بالغ از نظر گونه ای برای کارهای سم شناسی بسیار شبیه انسان هستند ولی به علت بالا بودن هزینه و دلایل اخلاقی استفاده نمی شوند.

استفاده از مطالعات اپیدمیولوژیک در ارزیابی خطر

مهمترین مدرک قانع کننده برای یک خطر انسانی، یافتن رابطه مستقیم تماس و بیماری پس از انجام یک مطالعه اپیدمیولوژیک است.

این مطالعات معمولاً خوش بینانه هستند و معمولاً با شناخت وجود تماس انجام می شوندو به دنبال عوارض بیماری در انسان هستند.

محدودیت های این گونه مطالعات عبارتند از:

۱ -معمولاً میزان تماس به علت ماهیت متغییر زندگی انسان ها، به طور قطعی مشخص نمی باشد و باید به صورت گذشته نگر میزان تماس را مشخص نمود.

۲ -گاهی اوقات یک فاصله زمانی طولانی بین تماس و بروز عوارض وجود دارد که این گونه مطالعات را دشوار می سازد.

۳ -عوامل مداخله کننده همانند سلیقه های مختلف در زندگی افراد، مثل سیگار کشیدن و یا رژیم غذایی نیز وجود دارد.

۲ -افراد غیر اپیدمیولوژیست معمولاً با مفاهیمی از قبیل Odds ratio و Relative risks و محدوده خطر آشنا نیستند.

مطالعات اپیدمیولوژیک انواع مختلفی را دارا هستند:

۱-مقطعی Cross – sectional

گروه های انسانی از نظر فاکتورهای خطر و بیماری مورد ارزیابی قرار می گیرند ولیکن رابطه میان سبب – اثر به دست نمی آید.

۲ – هم گروه Cohort studies

افراد بر اساس تماس با ماده مورد آزمایش انتخاب شده و از لحاظ بروز بیماری تست می شوند. بنابراین دراین گونه مطالعات آینده نگر، بروز بیماری در فردی که قبال دچار بیماری نبوده، نشانگر خوبی از وجود رابطه بین تماس و میزان زمان مورد نظر برای بروز اثر خواهد بود. از این نوع مطالعه در آزمایشات بالینی داروها، استفاده می شود.

۳- شاهد –مورد Case – control studies

افراد بر اساس داشتن بیماری انتخاب می شوند و با افراد سالم و بدون بیماری مقایسه می گردند و سابقه تماس دو گروه نیز با یکدیگر مقایسه می شود. تمام این نوع مطالعات گذشته نگر هستند. مانند رابطه میان تماس افراد با ماده شیمیایی فرار در محل کار با میزان بروز سرطان ریه

۴- Ecologic study

امکان بروز سمیت از نظر جغرافیایی بررسی می گردد. مکان هایی که احتمال حضور عامل سمیت در آنها وجود دارد و این میزان بروز سمیت با میزان بروز سمیت در سایر مکان هایی که ماده شیمیایی در آنها وجود ندارد، مورد مقایسه قرا می گیرد.

نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک بر اساس:

۱ .میزان و قدرت ارتباط و همبستگی

۲ .هماهنگی و پایداری مشاهدات و قابلیت تکرار شدن

۳ .اختصاصی بودن

۴ .ارتباط دُز – پاسخ

۵ .اثرات بیولوژیک منطقی

۶ .همبستگی، انسجام و تعمیم پذیری نتایج ارائه می شود.

از طرفی قدرت مطالعه، سرنوشت بیماران، اثبات میزان تماس، آناالیز پارامترهای مداخله گر و تعمیم سرنوشت به سایر جمعیت ها نیز بررسی می شود.

مطالعات اپیدمیولوژیک مسمومیت های هر کشور مورد نیاز مراکز بین المللی (همانند IPCS/WHO)می باشند و این در تعیین پروتکل های درمانی مسمومیت ها موثر هستند.

ذکر این نکته هم ضروری است که نقش استفاده نا به جا از داروها (abuse Drug)در ایجاد مسمومیت های مزمن بسیار موثر است.

اگر چه داده های مطالعات اپیدمیولوژیک روی موارد انسانی بسیار مفید می باشند، ولی اغلب داده های مربوط به سمیت مواد شیمیایی از مطالعات تجربی بر روی حیوانات حاصل می شود.

داده هایی که به این وسیله به دست می آید برای ارزیابی خطر داروهای انسانی، افزودنی های غذایی قبل از مصرف آنها و همچنین برای ارزیابی خطر مواد شیمیایی زیستی و صنعتی بسیار حائز اهمیت می باشند.

نکته: تحقیقات اولیه در آزمایشگاه، پایه و اساس تصمیم گیری های قانونی برای مواجه با سموم می باشد.

ارزیابی تماس

تماس با یک ماده شیمیایی ماهیت آن را از یک عامل زیان بار به یک خطر بالفعل تغییر می دهد. از این رو در سراسر فرآیند ارزیابی خطر، تعیین تماس بسیار سخت است.

ارزیابی تماس شامل:

۱ .ارزیابی منشاء تماس

۲ .راههایی که انسان ها در معرض تماس قرار می گیرند.

۳ .دور تماس

در برخی موقعیت ها نظیر نواحی اطراف مناطق دفع زباله های صنعتی و یا اطراف کارخانه های مواد شیمیایی، انسان با مخلوطی از مواد شیمیایی مختلف تماس پیدا می کند. این مواد ممکن است بع طرق مختلف با یکدیگر تداخل داشت باشند.(سینرژیم، آنتاگونیسم و ...)

مقادیر تماس واقعی همیشه معلوم نیست بنابراین باید از مدل هایی که حاوی اطلاعات مربوط به پراکندگی ذرات در هوا و یا جابه جایی آب های زیر زمینی هستند، استفاده شود.

اگر شرایط تماس واقعی هم برای حیوانات آزمایشکاهی و هم برای انسان هایی که داده ها بر اساس آزمایش روی آنها تهیه شده، محقق شده باشد، فرآیند ارزیابی خطر بیشتر قابل اطمینان خواهد بود.

خصوصیات خطر

مرحله نهایی شامل یکپارچه کردن نتایج مراحل پیشین، برای به دست آوردن احتمال بروز عوارض نامطلوب در انسان هایی که در معرض تماس با مواد شیمیایی قرار گرفته اند، می باشد. عوامل بیولوژیک ، آماری و سایر موارد نیز باید مد نظر قرار بگیرند.

ارزیابی دُز – پاسخ

پاراسلسوس: «همه مواد سمی هستند، ماده ای که سمی نباشد وجود ندارد، در حقیقت دُز صحیح تفاوت بیم سم و دارو را مشخص می کند. »

معمولاً نتایج انسانی وجود ندارد و قابل آزمایش در انسان نیست، بنابراین از حیوانات استفاده می شود، معمولاً دُزهای کم تماس انسانی، مورد نظر آزمایش کنندگان است، در حالی که در حیوانات دُزهای بالاتری تست می شوند. بنابراین تعمیم نتایج حیوانی به دُزهای پایین تر و تعمیم آن به ا نسان از مهم ترین پیچیدگی های این گونه آزمایشات است.

بالاترین دُزی که باعث بروز عوارض خطرناک نشود به عنوان NOAEL شناخته می شود.

این مقدار وابسته به:

۱ .تعداد دُزهای مورد آزمایش

۲ .تعداد حیوانات آزمایش شده

۳ .میزان بروز عوارض در گروه های کنترل

- NOAEL نباید به عنوان یک دُز بی خطر شناخته شود.
- NOAEL می تواند در محاسبات دُزهای رفرانس و مقادیر قابل دریافت روزانه مجاز (ADIV)به کار رود.

• مقادیر NOAEL بین بین انسان و حیوان با یک فاکتور (۱۰)معمولاً متمایز می شوند.

توجه: البته فاکتور دیگری لازم است که این تعمیم نتایج کوتاه مدت و معمولاً تحت مزمن حیوانی را به تماس مزمن انسانی منطبق نماید. همچنین تعداد کم حیوانات آزمایش شده در مقایسه با جمعیت انسانی در معرض تماس نیز باید در نظر گرفته

شود.

۰ گاهی اوقات از NOAEL می توان محدوده تماس یا expouser of margine یا MOE را به دست آورد.

۰MOE نسبی از NOAEL حیوانی به صورت day/kg/mg است که در مقایسه با میزان تماس انسانی به دست می آید.

۰ مقدار کم MOE نشانگر آن است که مقادیر تماس انسانی نزدیک به NOAEL حیوانی است. در این قسمت فاکتور به کار نمی رود و معمولاً آژانس های نظارتی از مقادیر MOA کمتر از ۱۰۰ حمایت می کنند.

یک سری نکات باید در رابطه با NOAEL در نظر گرفته شود:

۱ -NOAEL باید یکی از دُزهای مورد تست باشد.

۲ -معمولاً باقی دُزهای مورد استفاده در نظر گرفته نمی شود.

۳ -تعداد نمونه کم حیوان باعث حصول NOAEL بالاتر می شود.

۴-NOAEL بر اساس نحوه مطالعه می تواند تفسیر شود.

به علت محدودیت های NOAEL ،فاکتوری به نام (BMD(dose Benchmark پیشنهاد شده است. بر این اساس منحنی دُز – پاسخ مدل سازی می شود و کمترین دُز در محدوده دُز محاسبه شده و معمولاً پاسخ به صورت ۱ تا ۱۰ درصد گزارش می شود.

با محاسبه BMD می توان به یک منحنی دُز – پاسخ استناد نمود و پارامتر محدوده اطمینان در نظر گرفته می شود. دو مدل دُز پاسخ وجود دارد:

۱ -مدل آماری(توزیع احتماالت)

۲ -مدل مکانیسمی

برای تکمیل اطلاعات سم شناسی همیشه نتایج قبل از شروع آزمایش و در فواصل گوناگون آزمایش و بعد از آزمایش باید بررسی شوند.

توجه: برای مشخص نمودن تماس باید منبع تماس، نوع تماس، میزان و مدت آن نیز مشخص می شوند.

عوامل موثر در متغیر بودن پذیرش خطر در بین انسان ها

۱ -ژنتیک

۲ -جنس

۳ -سن

۴ -بیماری های زمینه ای

۵ -رفتارهای عادتی زندگی

۶ -تماس با مواد دیگر

۷ -داروها

۸ -ویتامین ها

نکته: این گونه مطالعات در بررسی سمیت حاد و تکمیل آزمایشات حیوانی بر روی گیاه ساتورا انجام شده است.

توجه: تعیین سمیت در حیوان به تنهایی کامل نیست و باید فرایندهای تکمیلی بر روی انمسان ها و محیط های کاری انجام گیرد. مثال مسمومیت با سرب در باطری سازان، صنایع رنگ و چاپ و یا مسمومیت با CO در رانندگان اتوبوس می توان اشاره کرد.

نکته: دُز رفرانس: تقریبی از میزان تماس روزانه با یک ماده هستند که خطر مهمی در سلامت انسان نداشته باشد. برای محاسبه این مقدار تماس به یک فاکتور ایمنی با فاکتور عدم قطعیت نیازمندیم.

نکته: ADIV توسط سازمان جهانی برای آفت کشها و افزودنی های غذایی به کار می رود تا میزان دریافت روزانه یک ماده شیمیایی که در مدت زمانی از زندگی باعث خطر نمی شود را مشخص نمایند.

در مورد آلوده کننده های غذایی پارامتر مدنظر، TDI(مصرف روزانه قابل تحمل) می باشد، TDI تخمینی از جذب روزانه یک ماده شیمیایی در طول دوره زندگی است بدون این که خطر محسوسی برای سلامت انسان داشته باشد.

فاکتورهای اصلاح کننده یا ایمنی به شرح ذیل می باشند:

(۱۰×) برای تغییر پذیری در میان انسان ها

(۱۰×) برای تعمیم از حیوانات به انسان ها (تغییر پذیری بین گونه ای)

(۱۰×) اگر دُز مورد استفاده کمتر از دُزهای مزمن استفاده شده باشد.

(۱۰×) اگر LOAEL به جای NOAEL استفاده شده باشد.

(۱-۱۰/.×) فاکتور اصلاح کننده فقط برای تعیین Rfd استفاده می شود.

از فاکتورهای اصالح کننده تنها برای قضاوت بر روی کیفیت داده های علمی استفاده می شود.
بنابراین:

ADI = NOAEL TDI = NOAEL

فاکتورهای عدم قطعیت

در مطالعات سمیت برای محاسبه تغییر پذیری میان انسان ها و نیز اختلافات بین انسان ها و حیوانات اغلب از یک فاکتور عدم قاطعیت ۱۰۰ استفاده می شود. این مورد هم برای سمیت مزمن و هم سمیت کوتاه مدت به کار برده می شود و روش های مشابه می توانند برای دست یابی به دُزهای تماس مجاز در موارد تماس حاد و کوتاه مدت استفاده شوند.

در مورد تماس شغلی با مواد شیمیایی پارامترهای دیگری نظیر حد آستانه (یا ماکزیمم حد تماس)به طریق مشابه و بر اساس تماس با ماده شیمیایی در طی ۸ ساعت کار در روز تعیین می شوند.

دُزها به طور نرمال بر اساس وزن بدن و یا سطح بدن بیان می شوند و سپس به سایر گونه ها تعمیم داده می شوند.

منابع آب آشامیدنی و بیوتروریسم

اهمیت منابع آب شیرین و تاسیسات زیربنایی آبی برای سلامت جوامع انسانی، طبیعی و اقتصادی موجب شده است که این منابع از عمده ترین اهداف حملات تروریستی به شمار روند. احتمال حمله تروریستی به این منابع همواره وجود داشته و حمله به منابع آب آشامیدنی سابقه ای طولانی در تاریخ دارد. مخازن و سیستمهای آبی اهداف جذابی برای بیوتروریست بوده و فقدان طبیعی یا عمدی آب آشامیدنی در جامعه، معضلات وحشتناکی به بار می آورد

نگرانی عمده در مورد حمله تروریستی به منابع آبی دو نوع کلی دارد: یا شالوده ها و زیرساختارهای سیستم های آبی می تواند مستقیما مورد حمله تروریستی قرار گیرد و تاسیسات، مخازن، لوله کشی، سدها و تصفیه خانه ها بطور فیزیکی تخریب شود یا بواسطه ورود یک عامل توکسیک یا یک عامل بیماری زا در منابع آبی مختلف این حمله صورت بگیرد. نتیجه هر دو عمل، غیر قابل شرب شدن آب، به خطر انداختن سلامت جامعه، و ایجاد هراس عمومی است. آسیب پذیری منابع و مخازن آبی در قابل تروریسم، در گذشته بیشتر مربوط به تخریب فیزیکی تاسیسات آبی بوده ولی در سال های اخیر بویژه از سال ۲۰۰۰ ،موضوع حملات شیمیایی و بیولوژیک جدی شده است

برای حمله به منابع آبی و مخازن آب شرب، ایجاب مینماید انتخاب عوامل میکروبی و شیمیایی دارای خواص خاصی باشند. از

جمله:

۱-قابلیت تبدیل به سلاح بیولوژیک را داشته باشد: باید در مقادیر کافی تولید و پخش شود تا اثر مورد نظر را داشته باشد.

۲-برای انتشار در آب مناسب باشد: در آب زنده بماند، حل شود، پایدار باشد و قابل انتقال باشد.

۹ -عفونی، ویرولانت یا توکسیک باشد: باید بتواند در ایجاد بیماری یا مرگ، موثر و کارامد باشد و در جامعه هدف ایمنی القا نکند.

۲ -دارای دُز عفونی کننده، ناتوان کننده، یا کشنده پایینی بوده و در عوض قابلیت سرایت بالا داشته باشند.

۵ -در طول زمان و طی تریتمان، تاثیر خود را حفظ کند: باید به اندازه ای در آب حفظ شود که بتواند به محل مورد نظر رسیده و تاثیر کند و در این مسیر با سیستم های تریتمان استاندارد آب خنثی نشود.

۶ -ابزار درمان یا پیشگیری در دسترس نباشد تاریخچه تهدیدات بالقوه و بالفعل حمله بیوتروریستی به سیستم های آبی استفاده از سیستم ها و منابع آبی توسط تروریست ها سابقه طولانی دارد. حملات تروریستی به منابع آبی هم شامل تخریب فیزیکی مانند بمب گذاری و تخریب ساختارها و زیربناهای منابع آبی، هم عوامل شیمیایی از قبیل سیانید پتاسیم و جیوه و هم عوامل بیولوژیک از انداختن اجساد در منابع آبی گرفته تا آلوده کردن با میکروب ها یا بیوتوکسین ها می شود

در سال ۱۹۸۲ پلیس لس آنجلس و FBI ادعا کردند فردی را دستگیر کرده اند که در حال انجام یک عملیات برای آلوده کردن مخزن آب شهر با یک عامل بیولوژیک بوده است. در ۱۹۸۴ در امریکا مخزن آب شهر دالاس با سالمونلا آلوده شد که طغیان حاصله، بیش از ۰۵۹ نفر را درگیر نمود. در یک گزارش در کانادا در سال ۱۹۹۱ فردی نامه ای تهدید آمیز مبنی بر اینکه مخزن آب شهر را با یک عامل بیولوژیک آلوده خواهد کرد منتشر نمود که با تقویت سیستم امنیتی، اتفاق مورد نظر رخ نداد. در سال ۲۰۰۳ در اردن چند جاسوس عراقی به این جرم که سعی داشتند مخزن آب سربازان امریکایی را مسموم کنند دستگیر شدند

همچنین در مارس ۲۰۰۳ در NAUGATA ،هنگامی که مردم اطلاع دادند چند بالگرد مشکوک با ارتفاع کم روی آبهای آن محل پرواز کرده بودند دو مخزن آب آشامیدنی آنجا بسته شده و مورد بررسی قرار گرفتند . نمونه شاخص آلودگی آب توسط عوامل بیولوژیک، آلوده شدن مخزن آب شهر میلواکی با انگل کریپتوسپوریدیوم در سال ۱۹۹۳بود که بیش از ۱۰۰ کشته و ۴۰۰۰۰بیمار و میلیون ها دلار هزینه در پی داشت. این طغیان که کاملاً غیر عمدی و غیر مرتبط با بیوتروریسم بود نگرانی های جدی در مورد حمله عمدی تروریستی به منابع آبی را مطرح کرد. بطور کلی تعداد تلفاتی که از حمله تروریستی به یک سیستم آبی اتفاق می افتد به موارد مختلفی از جمله دفاع های موجود از قبل، میزان و دُز سم خورده شده، زمان حمله، و توان تشخیص سریع و مقابله مسئولین محلی است .

تهدیدهای عمده بیوتروریستی منابع آبی

آژانس حفاظت محیط زیست در امریکا فهرستی از تهدید های بیولوژیک مربوط به آب شرح داده که به کلاس های مختلف تهدید تقسیم می شود. بعضی از این موارد؛ تنها در سیستم نظامی وجود دارند و بعضی دیگر می تواند توسط گروههای تروریستی تولید شوند. در کل دو نوع عمده تهدیدهای بیولوژیک در ارتباط با منابع آبی وجود دارد: پاتوژن ها و بیوتوکسینها. پاتوژن ها ارگانیسمهای زنده ای شامل باکتریها، ویروس ها و انگل ها هستند. توکسین ها مواد سمی تولید شده توسط موجودات زنده اند که دارای خصوصیات سمی برای موجودات دیگر می باشند . در مجموع قابلیت تبدیل پاتوژنها به تهدید بیوتروریسم بیشتراز توکسینهاست. نمونه هایی از انواع پاتوژنهای مطرح دربیوتروریسم که قابلیت تهدید مخازن آبی را کاملاً دارا هستند در جدول-۱ ذکر شده است. البته بعضی دیگر هم کاربردهای خانگی یا صنعتی دارند. از آنجا که تمرکز این مطالعه مروری روی بیوتوکسین هاست از توضیح بیشتر روی پاتوژنها صرف نظر شده و آلودگی منابع آب آشامیدنی با توکسین های بیولوژیک؛ تهدید بالقوه بیوتروریسم / ۱۱۵مهمترین انواع توکسین های مطرح در این رابطه بررسی می شود. توکسین های بیولوژیک گروهی مهم و

کمپلکسی از عوامل سلاح بیولوژیک بالقوه اند که از متابولیت های طبیعی باکتریها، قارچ ها، گیاهان، و جلبکها و گونههای آب شور هستند.این بیوتوکسینهای طبیعی، بعضی از توکسیک ترین مواد برای انسان هستند. دُزهای کُشنده، اغلب در حد نانوگرم است. در کل، بیشترین بیوتوکسینهایی که به سلاح بیولوژیک تبدیل شده اند، عمدتاً برای کاربرد ائروسل و انتشار در جوامع نظامی و غیرنظامی توسعه پیدا کرده اند. با این حال، بسیاری از بیوتوکسین ها بعنوان تهدیدهای منتقله از طریق آب بالقوه به شمار رفته و آلاینده های موثری در آبهای آشامیدنی تحت شرایط مناسب هستند. تعداد ۱ بیوتوکسین تهدیدکننده های بالقوه منتقله از طریق آب هستند و در شرایط مساعد می توانند بعنوان آلاینده های آب آشامیدنی بکار روند

این توکسین ها که در ادامه توضیح مختصری داده میشوند شامل توکسین بوتولیسم (botulinum) مایکوتوکسین (mycotoxin تی دو T-2) (Saxitoxin) ساکسیتوکسین، ریسین (ricin) آفلاتوکسین(Aflatoxins)، (tetrodotoxin)، تترودوتوکسین(،انتروتوکسینهای استافیلوکوکی)Staphylococcal enterotoxins هستند

جدول-۱ .نمونه هایی از انواع پاتوژنهای مطرح در بیوتروریسم با قابلیت تهدید مخازن آبی

عامل پاتوژن	به سلاح بیولوژیک تبدیل شده	پایداری در آب	مقاومت به کلر
باسیلوس آنتراسیس	بله	۲سال (فرم اسپوری)	اسپورها مقاوم اند
ویبریو کلرا	نامشخص	کاملا زنده می ماند	به سرعت کشته می شود
شیگلا	نامشخص	۳-۲ روز	در ۰/۰۵ppm مدت ۱۰ دقیقه غیرفعال میشود
سالمونلا	نامشخص	۸ روز	غیرفعال می شود
فرانسیسلا تولارنسیس	بله	تا ۹۰ روز	در ۱ppm در مدت ۱۰ دقیقه غیرفعال میشود

ویروس های انتریک	نامشخص	۳۲-۸ روز	به سرعت غیرفعال می شود
طاعون	احتمالاً بله	۱۶ روز	مشخص نیست
کریپتوسپوریدیوزیس	نامشخص	چند روز یا بیشتر	مقاوم

جدول-۲ .بیوتوکسین های مطرح در بیوتروریسم با قابلیت تهدید مخازن آبی

بیوتوکسین	به سلاح بیولوژیک تبدیل شده	پایداری در آب	مقاومت به کلر
توکسین بوتولیسم	بله	پایدار	در 6ppm برای ۲۰ دقیقه غیرفعال میشود
توکسین T-۲	احتمالاً	پایدار	مقاوم در ۱۰ppm
ریسین	بله	پایدار	مقاوم در ۱۰ppm
ساکسی توکسین	احتمالاً	پایدار	مقاوم در ۱۰۰ppm
میکروسیستین	احتمالاً	احتمالاً پایدار	احتمالاً مقاوم
آفلاتوکسین	بله	احتمالاً پایدار	نامشخص
انتروتوکسین استافیلوکوکی	احتمالاً	احتمالاً پایدار	نامشخص

تترودوتوکسین	احتمالاً	احتمالاً پایدار	در ۵۰ppm غیرفعال می شود
آناتوکسین A	نامشخص	ظرف چند روز غیرفعال میشود	احتمالاً مقاوم

آفلاتوکسین

متابولیتهای کوچک آسپرژیلوس فلاووس هستند که کارسینوژن میباشند. مسمومیت واقعی افلاتوکسین توسط زردی، آسیت Ascites)و هایپرتانسیون مشخص می شود و بواسطه خونریزی وسیع گوارشی، معمولا مرگ و میر بالایی دارد. علایم بالینی آن پس از خوردن ۶-۲ میلی گرم توکسین در روز آغاز می شود. میزان LD50 آن ۱۰۰-۱۰ میلیگرم به ازای هر فرد در مورد آفلاتوکسین نوع B است. آفلاتوکسین حلالیت کمی در آب داشته و احتمالاً به حرارت حساس و به کلرزنی مقاوم است

آناتوکسین A

یک نوروتوکسین آلکلاوئیدی است که توسط سیانوباکتری های آب شیرین به نام "آنابنا فلوس آکوا" تولید می شود. در اثر این توکسین، بواسطه ایست تنفسی ظرف چند ساعت تا چند دقیقه مرگ رخ میدهد. میزان LD50 داخل صفاقی موش ۲۰۰ میکروگرم در هر کیلوگرم وزن بدن

است. آناتوکسین A ظرف چند روز در آب به فرم غیر توکسیک تبدیل می شود. این توکسین به کلرزنی مقاوم بوده و فیلتراسیون بر آن اثری ندارد

توکسین بوتولیسم

توکسین های پروتئینی هستند که توسط باکتری کلستریدیوم بوتولینوم تولید می شوند. برای اینکه توکسین بوتولیسم بتواند به شکل موثری مخزن آب آشامیدنی را آلوده کند باید بعد از خروج آب از تصفیه خانه وارد آب شده و همچنین بتواند در مجاورت کلر زنده بماند. همچنین مقادیر خیلی بالایی از توکسین برای مخازن آب نیاز است. پس عملا توکسین بوتولیسم برای مسموم کردن مخازن بزرگ آب کاربردی نیست. از طرفی نور خورشید ظرف ۱ تا ۹ ساعت آن را غیرفعال می کند. در عرض ۱۲ ساعت در هوا غیرفعال شده و به حرارت و جوشاندن بسیار حساس است. سیستمهای تصفیه کننده دارای شارکول بطور موثری توکسین بوتولیسم را بر می دارد

میکروسیستین

این توکسین از یانوباکتریهای آب شیرین به نام میکروسیستین ها بویژه "میکروسیستیس ائروژینوزا"بدست میآید. میکروسیستین LR که سریع ترین فاکتور کشنده هم نامیده میشود شایعترین میکروسیستین بوده و بهترین توکسین برای تبدیل شدن به سلاح است. اگرچه میکروسیستین در فرم ائروسل بالاترین میزان کشندگی را دارد اما بلعیدن از طریق خوراکی نیز بسیار خطرناک است. تزریق صفاقی آن به موش موجب خونریزی روده و شوک و سپس مرگ شده است. این توکسین در آب محلول و به حرارت مقاوم بوده و در مجاورت ۱۰۰ میلی گرم FAC(کلر آزاد در آب) تا ۳۰ دقیقه از بین نمی رود .

ساکسی توکسین

ساکسی توکسین عامل مسمومیت فلج کننده ناشی از دوکفهای ساکن دریاست که توسط دینوفلاژله های آب شور Gongaulax تولید می شود. بلعیدن ساکسی توکسین به شدت توکسیک بوده و حتی از تزریق آن هم سمی تر است. البته شاید توکسیک ترین حالت آن ائروسل باشد. ساکسی توکسین برای اهداف نظامی ائروسل شده است. علایم و نشانه های مسمومیت ناشی از این توکسین ۳۰ دقیقه پس از خوردن ایجاد شده و شامل درد شکمی، اسهال، تهوع و استفراغ و سرگیجه و سردرد و بی حسی زبان و لثه و نهایتا فلج است. بعلت نارسایی تنفسی، ظرف ۲۴-۱ساعت مرگ فرا میرسد. تنها درمان این توکسین حمایتی و تنفس مصنوعی است. میزان LD50 ساکسی توکسین از طریق بلعیدن، ۰/۳-۱ میلی گرم به ازای هر فرد است. ساکسی توکسین در آب محلول و به اسید مقاوم و در شرایط طبیعی محیطی پایدار است.

ساکسیتوکسین به محیط قلیا حساس است. این توکسین در اثر ۳۰ دقیقه مواجهه با غلظت ۱۰ میلی گرم در لیتر FAC تخریب نمی شود ولی در غلظت ۱۰۰ میلیگرم FAC تا بیش از ۹۹ درصد غیرفعال می شود. ید در غلظت ۱۶ میلی گرم در لیتر هیچ تاثیری ندارد سیستم (Reverse Osmosis water) RO ساکسیتوکسین را از آب تا ۹۸/۸ درصد حذف می کند ولی کواگولاسیون و فلوکولاسیون هیچ تاثیری بر آن ندارد. کارایی حذف توکسین توسط شارکول در حد طبیعی آب آشامیدنی کم است

ریسین

ریسین از گیاه کرچک بدست می آید. اگرچه تهیه ریسین نسبتا آسان است اما تهدید مهمی به عنوان سلاح بیولوژیک با دامنه اثر وسیع نیست چرا که حجم بسیار زیادی از توکسین برای آلوده

سازی میزان بالای آب مخازن شهری یا نظامی نیاز است. بنظر می رسد استفاده آن به عنوان سلاح کشنده علیه افراد خاص یا جمعیت کوچکی از جامعه هدف بیشتر مد نظر باشد.

از آنجاکه فرم خوراکی ریسین در مقابل فرم تزریقی آن نسبت به سایر مسیرهای ورود به بدن سمیت کمتری دارد، تهدید عمده ای برای آلوده کردن آبهای آشامیدنی به شمار نمیرود. بدنبال تزریق توکسین علایم و نشانههای بالینی بسیار شدیدتر شده و به زودی پس از تزریق، سیستم عصبی مرکزی درگیر می شود. پس از اینکه توکسین عملکرد سیناپس های مغز را مهار نمود به سرعت مرگ اتفاق می افتد. به دنبال بلعیدن ریسین، خونریزی گوارشی (اسهال خونی) با نکروز ارگان ایجاد می شود. میزان LD50 خوراکی برای موش ۲۰ میلی گرم در کیلوگرم است.

ریسین ظرف ۱۰ دقیقه در ۸۰ درجه سانتی گراد خاصیت سمی خود را از دست داده و ظرف ۱ ساعت در ۵۹ درجه سانتی گراد غیرفعال می شود. اما در دمای محیط پایدار است. پس از ۲۰ دقیقه تریتمان با FAC در غلظت ۱۰۰ میلی گرم در لیتر، تا بیش از ۹۹/۴ درصد آنرا غیر فعال می کند اما در غلظت ۱۰ میلی گرم در لیتر سالم می ماند. ید هم تا غلظت ۱۶ میلی گرم در لیتر اثری بر این سم ندارد. سیستم RO در برداشتن ریسین تا بیش از ۹۹ درصد از آب موثر است ولی کواگولاسیون/ فلوکولاسیون بی اثر است. سیستم حاوی شارکول می تواند بطور موثر توکسین را از آب حذف کند

انتروتوکسین استافیلوکوک

انتروتوکسین B استافیلوکوکی (SEB)که به سلاح بیولوژیک تبدیل شده، یکی از اعضای خانواده توکسین های پروتئینی است که توسط باکتری« استافیلوکوکوس اورئوس» تولید می شود. این توکسین میتواند در اشکلا ائروسل و استنشاق استفاده شود، یا اینکه از طریق آب یا مواد

غذایی آلوده با هدف حمله بیوتروریستی با حجم کم بکار رود. این توکسین بیشتر ناتوان کننده است و موجب درد شدید گوارشی و تهوع و اسهال (در صورت بلع)و در صورت استنشاق باعث تب و لرز، سردرد، درد عضلانی و تنگی نفس میشود. علایم و نشانه های بیماری در عرض چند ساعت آغاز شده ولی پس از چند ساعت فروکش می کند. بهبود کامل محتمل است ولی سربازان تا دو هفته قادر به جنگیدن نیستند. ۳۰ نانوگرم به ازای هر فرد از توکسین ناتوان کننده است. ۱/۷ میکروگرم در هر فرد به شکل ائروسل کشنده است. توکسین در برابر pH اسیدی و بازی پایدار بوده، در ۱۰۰ درجه سانتیگراد پس از چند دقیقه غیرفعال می شود و برای مدت طولانی در دمای اتاق فعال نمی ماند. سیستم های تریتمان آب با استفاده از شارکول میتواند توکسین را حذف کند .

T-2 مایکوتوکسین

یکی از مایکوتوکسین ها، تریکوتاسین است که از فوزاریوم و بعضی قارچ های دیگر بدست می آید. خوردن تریکوتاسین میتواند به شدت کشنده باشد. علائم ساب لتال (پیشامرگی)بلعیدن این توکسین شامل تهوع، استفراغ، و اسهال می باشد. توکسین T-۲ حدود ۷ روز در آب با دمای متوسط پایدار مانده و این مساله آن را به یک تهدید بالقوه نظامی از طریق آب آشامیدنی تبدیل می کند. این سم در غلظت ۱۰۰ میلی گرم بر لیتر FAC پس از ۳۰ دقیقه مواجهه در دمای اتاق تا ۹۷ درصد فعالیت خود را حفظ می کند. همچنین به غلظت ید ۱۶ میلی گرم بر لیتر مقاوم است. حذف این توکسین از آب توسط سیستم RO بیش از ۹۹ درصد بوده و سیستم های تریتمان دارای شارکول بطور موثری T-۲ را حذف می کند و البته فلوکولاسیون/ کواگولاسیون هیچ تاثیری بر آن ندارد

تترودوتوکسین

تترودوتوکسین یک نوروتوکسین قوی است که در اثر مصرف ماهی بادکنکی(fish puffer) که بطور ناصحیح آماده شده، ایجاد شده و باعث مرگ افراد زیادی می شود. تترودوتوکسین به

عنوان یکی از سلاح های بالقوه بیولوژیک مدنظر بوده است و می تواند بطور موثری در آب حل شده و به عنوان تهدید آب آشامیدنی مطرح باشد. علایم توکسیک مسمومیت تترودوتوکسین ۱۰ دقیقه تا یک ساعت پس از بلعیدن آغاز شده و شامل بی حسی لب ها، زبان و انگشتان، تهوع و استفراغ و در ادامه فلج می باشد. معمولا مرگ ظرف ۶ ساعت بواسطه نارسایی تنفسی رخ می دهد. تنها درمان موجود، تنفس مصنوعی است و ظرف۲۴ ساعت بهبودی حاصل میشود. دُز کشنده خوراکی توکسین در انسان ۲-۱ میلی گرم است و LD50 آن ۳۰ میکروگرم بر کیلوگرم می باشد. تترودوتوکسین در آب محلول و به حرارت مقاوم است و در مجاورت ۵۹ میلیگرم بر لیتر کلر از بین می رود .

واکنش به تهدید بیوتروریستی منابع آبی

نمیتوان هیچ برآورد دقیقی از ریسک واقعی بیوتروریسم مربوط به آب انجام داد. این حقیقت که تعداد موارد ثبت شده ای از حملات واقعی طرح ریزی شده به منابع آبی در گذشته وجود داشته است، تایید میکند که این خطر واقعا وجود دارد. بواسطه مقادیر خیلی بالای سم مورد نیاز برای مخازن با حجم های بالای آب آشامیدنی، منطقی آن است که مخازن خیلی کوچکتر برای آلوده کردن با توکسینها انتخاب شوند. بنابراین حملات بیوتروریستی به منابع آب، بیشتر احتمال دارد که روی منابع خیلی کوچک آب آشامیدنی (مثل یک تانکر آب شرب که در مناطق نظامی کاربرد دارد) روی دهد در سال ۲۰۰۳ Centers for Disease and Prevention(CDC)و Agency (EPA) Environmental Protection اعلام کردند "اگرچه اطلاعات موجود نشان می دهد تاکنون سیستم آب آشامیدنی در امریکا بطور اختصاصی تحت حمله تروریستی قرار نگرفته، اما این تاسیسات در امریکا به شدت آسیب پذیر است". از آن زمان هزینه های هنگفتی صرف راه اندازی شبکه های مانیتورینگ و اقدامات زیربنایی در حفاظت از تاسیسات آبی امریکا در مقابل حملات تروریستی برای جلوگیری از تخریب فیزیکی و آلودگی شیمیایی و میکروبی انجام شده است

در آوریل ۲۰۰۳ ،مطالعه ای منتشر شد که که نشان داد که در کشور انگلیس، مهمترین سیستم منبع آب آشامیدنی هیچ حفاظتی نداشته و در دسترس بیوتروریست ها قرار دارد. در این مقاله، فردی بطور آزمایشی نشان داده بود یک تروریست می تواند به راحتی به این مخزن دسترسی پیدا کرده و ریسین، سیانید و عامل وبا را وارد آن کند . در سال ۲۰۰۲ ،EPA در امریکا پروژه ای به نام "Water" "Initiative Sentinel برای اطلاع رسانی و هشدار آلودگی آب را طراحی و اجرا کرد. این سیستم مانیتورینگ، تشخیص و آگاهی اولیه و زودرس از وقایع آلودگی آب در امریکا را انجام داد .

همچنین یک شبکه از آزمایشگاه های تست آلودگی آب در سطح ایالتی و فدرال به راه افتاد. سیستم های مانیتورینگ با عنوان "Early Warning System "می تواند باعث شناسایی سریع حملات بیولوژیک به آب ها و امکان واکنش سریع و موثر به آن شود .از خصوصیات این سیستم نتایج مثبت و منفی کاذب بسیار کم، نصب و اجرای ساده، مانیتورینگ مداوم و دائم، سرعت گزارش بالای آن است. خصوصیاتی که هر سیستم دیگری برای مانیتورینگ چنین منبع حیاتی باید داشته باشد. ایجاد سیستمهای استاندارد مانیتورینگ منجر به کاهش هزینه، اشتراک آن توسط استفاده کننده های دیگر و تسهیل تعمیر و جایگزینی آن می شود.

در این سیستم ها، از رویکردهای تشخیص عامل آلوده کننده آب در محل استفاده می شود که از آن جمله چیپ های DNA میکرواری، روش های نورسنجی، بیوسنسورها، تکنیکهای بیولوژی مولکولی مانندReal Time PCR ،تکنیکهای ایمنولوژیک، میکروروبات ها، پروب های مولکولی و سایر تکنیکها می باشد. در اروپا شبکه ای تشکیل شد که هدف آن ضمانت کیفیت و کارایی تشخیص توکسین های بیولوژیک با اولویت بالاتر (ریسین، توکسین بوتولیسم، انتروتوکسین B استاف، و ساکسی توکسین) بود. این شبکه که (EQUATOX) Quality of Establishment Assurance for the Detection of Biological Toxins of Risk Bioterrorism Potential نام گرفت، همکاری مشترک بین بخش نظامی و غیرنظامی

و با شرکت ۹ کمپانی مهم برای تشخیص توکسین های بیولوژیک است. در این شبکه ۳۲ آزمایشگاه از ۲۰ کشور دنیا فعالیت دارند. این شبکه در کنار استفاده از روش های مختلف پیشرفته برای تشخیص آلودگی آب به بیوتوکسین ها، در مورد نحوه اندازه گیری، تعیین مقدار توکسین های بیولوژیک در آب، و تعیین کیفیت آنها تحت مواد ضدعفونی کننده رایج در سیستم های آبی نیز فعالیت می کنند

از این رو با توجه به حساسیت مسائل دفاعی کشور، ما نیز باید در این حوزه، مراقبت ها و نظارت های کافی داشته باشیم. کنترل منابع اصلی آب (شهری و پادگانی) تضمین کیفیت و کارایی تریتمان آب و حفاظت از آب آشامیدنی تریت شده از خرابکاری باید انجام شود. موثرترین حفاظت در برابر عوامل سلاح بیولوژیک، حفظ بهداشت کلی آب آشامیدنی و استفاده از تریتمان کافی و مناسب است. سیستم های RO با عملکرد صحیح می توانند با غربال سایز، هر عامل سلاح بیولوژیک را تا حد مجاز در آب کاهش دهند اگرچه وزن مولکولی پایین توکسین هایی مانند ۲-T می تواند آنها را از غشای RO عبور دهد و در این موارد باید از راه حل دیگری استفاده نمود. میکروب های پروبیوتیک مثل لاکتوباسیلوسها، اثرات مفیدی در تداخل با پاتوژنهای روده ای دارند ولی حفاظتی چندانی علیه عوامل سلاح بیولوژیک ایجاد نمی کنند. محافظت نهایی علیه عوامل عفونی، فرایند ضدعفونی کردن است. اکثر بیوتوکسین ها برای FAC مورد استفاده در ضدعفونی کردن آب، تقریباً غیرقابل نفوذ هستند. از سوی دیگر واکسیناسیون و ایمنی زایی افراد مورد تهدید مانند نظامیان یا شاغلین در مراکز حساس سیاسی و صنعتی مانند سازمان انرژی هسته ای و رآکتور بوشهر می تواند در مقابل تهدید خاص مانند باسیلوس آنتراسیس و فلج اطفال و توکسین بوتولیسم بکار رود. البته اگر مواجهه با عفونت مشکوک رخ دهد یا بیماری کلینیکلا بروز کند حتما باید درمان با آنتی بیوتیک های مناسب یا آنتی بادیهای مناسب شروع شود. این مساله یک همکاری چندگانه بین مسئولین، کارشناسان شبکه بهداشت، متخصصان علوم بهداشت، عفونی، و اپیدمیولوژی و محققین علوم پایه پزشکی را می طلبد.

نتیجه گیری

در مجموع، آلوده کردن عمدی آب آشامیدنی با میکروبها یا بیوتوکسینهایی که بی رنگ، بی بو و بی مزه اند یک تهدید جدی است. اگرچه تاکنون استفاده از بیوتوکسین ها در آلوده کردن منابع آبی توسط بیوتروریسم در حد تهدید بوده است اما گزارشات حاکی است این قابلیت در حوزه نظامی وجود داشته و باید بسیار مراقب بود. از طرفی در خیلی از موارد اطلاعات محرمانه بوده و قابل دسترس نیست. باید در نظر داشت مهمترین مساله در این مورد دُز مورد نیاز عامل سلاح بیولوژیک است. این امر آنقدر کلیدی است که اقتضا میکند دشمن منابع آبی کوچکی که در نزدیکترین فاصله تا مصرف کننده هستند را انتخاب نماید که این نقاط شامل محل های نهایی نگهداری آب مصرفی، نقاط آسیب پذیر در سیستم توزیع آب، و بطری های آب معدنی می باشد. همچنین حتی اگر چنین حمله ای نتواند موجب مرگ و میر و تلفات نیز شود ترس و اضطراب ناشی از آن برای امنیت جامعه بسیار جدی و خطرناک خواهد بود. با توجه به حساسیت و اولویت های دفاعی کشور، ایجاد سیستم های نظارتی دقیق و ایجاد اعتماد عمومی و مانیتورینگ سلامت و کیفیت آب بطور موثر و انتشار اطلاعات و آگاهی های کافی ضروری است.